Aus der Chirurgischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. W. Dick

Die Fluoreszeinausscheidung ins Kammerwasser des Kaninchenauges nach Applikation von Heparin(oid)en und Fibrinolytika

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
PETER KONOLD
aus Danzig

1965

8298

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. W. Dick

Die Fluoreszeinausscheidung ins Kammerwasser des Kaninchenauges nach Applikation von Heparin(oid)en und Fibrinolytika

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
PETER KONOLD
aus Danzig

1965

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Dekan: Professor Dr. W. SCHULTE

1.Berichterstatter: Professor Dr. P. MATIS
2.Berichterstatter: Professor Dr. H. HAGER

Fotodruck PRÄZIS · Tübingen

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
A.	Einleitung und Literaturübersicht	1
B.	Problemstellung	5
C.	Eigene Untersuchungen	6
	I. Methodik	6
	II. Ergebnisse	11
D.	Besprechung der Ergebnisse	38
E.	Zusammenfassung	50
F.	Literaturverzeichnis	52
	Anhang	

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547609_0070

A. EINLEITUNG UND LITERATURÜBERSICHT

Klinische und experimentelle Beobachtungen zeigen, daß verminderte Gerinnungstendenz oder gesteigerte Fibrinolyse mit einer Zunahme der Gefäßdurchlässigkeit einhergeht. Dieser gerinnungsabhängige Permeabilitätseffekt kann durch eine zusätzliche vasotrope Wirkung von Antikoagulantien bzw. Fibrinolytika unterstrichen werden. So führen bekannte Wirkungsschemata der Dicumarolanaloge (Abb. 1) bzw. der Heparine (Abb. 2) eine Wirkung dieser Körper auf die Kapillarpermeabilität, Vasodilatation, Blutzirkulation und Plättchen als Nebenwirkung an.

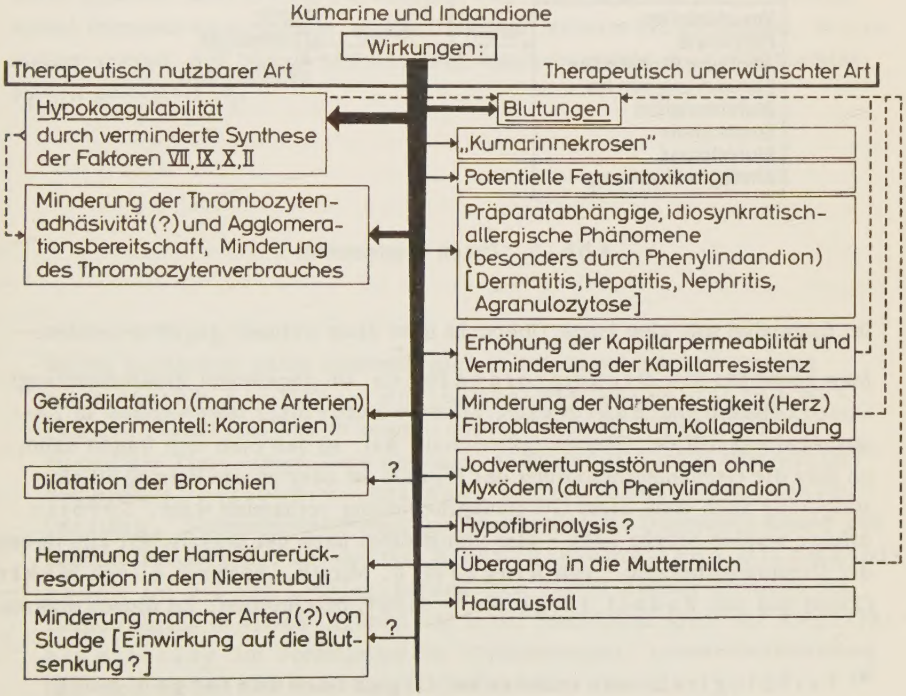


Abb. 1 (nach Marx)

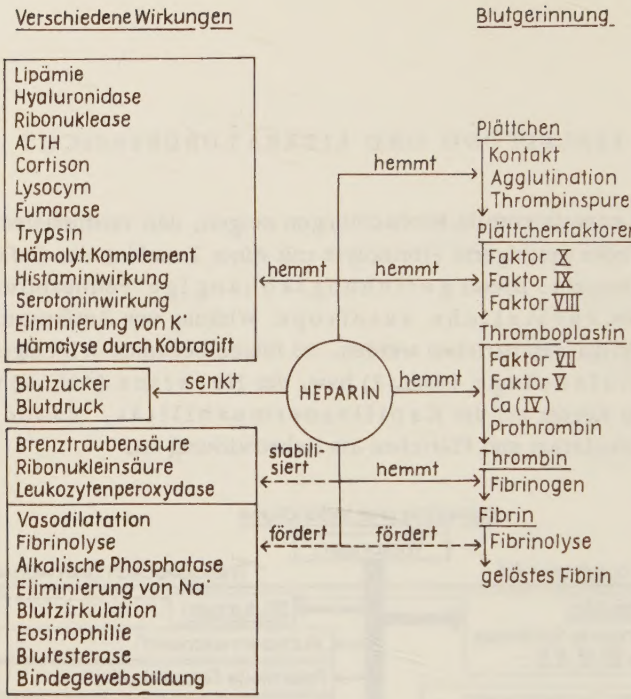


Abb. 2 (nach Winterstein)

Im folgenden soll eine kurze Übersicht über diese Befunde gegeben werden.

Man kennt bei den Dicumarolanalogen im gegebenen Zusammenhang Sofort effekte und Spät effekte. Letztere treten mehr oder weniger in Zusammenhang mit der Gerinnungshemmung auf, so daß man sich fragen kann, ob hier die Gerinnungshemmung das Primäre ist oder ob die Permeabilitätssteigerung auch ohne diese Gerinnungshemmung vorhanden wäre. Sofort-effekte wurden bereits 1941 - also unmittelbar nach der praktischen Einführung der Dicumaroltherapie - von Bingham u. Mitarb., später u.a. von Wakim (1943) und von Rudolf Jürgens *) (1947) beschrieben. Zu diesen makros-

*) Pathologisch-anatomische Organveränderungen nach Dicumarolverabreichung. a) Bei den mit größeren einmaligen Dicumarolgaben (500, 250, 100, 75, 40 und 10 mg/kg) behan-

kopisch und histologisch eine Blutfülle demonstrierenden treten für eine Durchblutungsförderung sprechende Befunde. Die klassische Beobachtung von Gilbert u. Nalefski (1945), daß die koronare Durchblutung unter Dicumarol zunimmt, wurde später u.a. von Hockerts (1955) und Lakin (1963) bestätigt. Eine peripher durchblutungsfördernde Wirkung hat u.a. Castro (1955) nachgewiesen.

Kuschinski fand 1949/1950, daß bei Durchströmungsuntersuchungen am Froschschenkel das Gewicht der Extremität schneller zunimmt, wenn die Tiere vorher Dicumarol bekommen hatten. Die so nachgewiesene Permeabilitätssteigerung tritt auf, bevor es zur Gerinnungshemmung kommt.

Neumayr und Schmidt hatten bereits 1948 gezeigt, daß im Anschluß an Antithrombon- (= Dicumarol-) Gaben der Eiweißgehalt des Kapillarfiltrates nach Landis ansteigt. Matis konnte in analogen Untersuchungen 1949 nachweisen, daß sich diese Steigerung der Kapillarpermeabilität (Tab. 1) durch Rutin kupieren läßt. Deutsch verglich 1951 Antithrombon und Tromexan, wobei letzteres einen geringeren Kapillareffekt aufwies als Dicumarol. Witte konnte zeigen, daß bereits Minuten nach Marcumargaben die Gefäßdurchlässigkeit gesteigert ist.

---

delten Kaninchen waren Hämorrhagien in den verschiedenen Organen sowie starke Kapillarerweiterung die ausgeprägten Befunde. Leber und Nieren zeigten außerdem trübe Schwellung. Hatten die Tiere einige Tage überlebt, so fanden sich mehr oder weniger ausgeprägte, periphere, seltener zentrolobuläre Leberverfettung, Leukozytenvermehrung, Erweiterung der Disseschen Räume und Leberzellschädigung. Bei den mit kleinen einmaligen Dicumarolgaben (5, 2,5 und 1 mg/kg) behandelten Tieren standen ebenfalls die Hämorrhagien in diesen Organen und in der Muskulatur sowie die Kapillarerweiterung im Vordergrund der Veränderungen. Leberverfettung fand sich nur bei den etwas länger überlebenden Tieren.

Eiweißgehalt des Kapillarfiltrates (%) nach 0,005 g/kg Körpergewicht Dicumarol an 2 aufeinanderfolgenden Tagen [Matis (1949)]

Vor Dicumarol	Zahl der Fälle	Nach Dicumarol						
Kapillarfiltrat % Eiweißgehalt		Eiweißgehalt im Kapillarfiltrat in %						
		0	0—1	1—2	2—3	3—4	4—5	über 5
0	24	1	3	4	4	5	5	2
0—1	3	—	—	—	—	—	2	1
1—2	2	—	—	—	—	—	1	1
2—3	2	—	—	—	—	—	—	2
	31	1	3	4	4	5	8	6

Tab.1

Hager, Matis und Hager (1951) fanden eine vermehrte Fluoreszeinausscheidung in das Kammerwasser des Auges nach Dicumarol bzw. Tromexangaben. Aeissen (1952) konnte diese Befunde auch für das Marcumar, Cumopyran und Phenylindandion erheben; Nelson u. Mitarb. fanden 1956 eine Steigerung der Durchlässigkeit an der Blut-Aszites-Schranke.

Gilbert und Nalefski haben (1945) eine Zunahme der koronaren Durchblutung, Ahlquist (1950) sowie Abrahams u. Horwarth (1950) eine Zunahme der peripheren Durchblutung durch Heparin nachgewiesen. Untersuchungen von Matis ergaben (1951) eine Senkung der UV-Erythemschwelle als Ausdruck veränderter Durchblutungsgröße im Bereich der Haut. Thies (1953) gelang die Lösung sehr schmerzhafter Gefäßspasmen nach fehlerhafter intraarterieller Injektion durch Heparin(oid) injektion.

Liebaldt, Matis u. Nagel (1961) beobachteten eine vermehrte Anfärbung mit Geigy-Blau bzw. dyshorische Veränderungen bestimmter Regionen nach Gaben von Antikoagulantien und Fibrinolytika.

Die zahlreichen klinischen Beobachtungen von Blutungskomplikationen aller Größenordnungen*) werden auch als Folge einer Beeinflussung der Permeabilitätsverhältnisse und nicht nur einer gestörten Blutstillung aufgefaßt.

*) Bezüglich der umfangreichen Literatur sei auf das kurze Handbuch der thromboembolischen Erkrankungen von Naegeli/Matis/Gross/Runge/Sachs, 2. Aufl., F.K.Schattauer-Verlag, Stuttgart, 1960, hingewiesen.

B. PROBLEMSTELLUNG

Mir war die Aufgabe gestellt worden - auf den früheren, vorstehend zitierten Untersuchungen von Hager, Matis und Hager, Matis, Aeissen an der Chirurgischen Universitäts-Klinik und Universitäts-Augenklinik Tübingen, die sich im wesentlichen mit Dicumarolanologen befassen, aufbauend -, die Beeinflussung der Fluoreszeinausscheidung in das Kammerwasser des Kaninchens durch gerinnungshemmende Stoffe vom Typ der Heparine und Heparinoide sowie fibrinolytisch wirkende Stoffe (nämlich Streptokinase und Streptokinaseaktivierten Plasminogens) zu untersuchen. Dabei war der zeitlichen Abgrenzung einer evtl. festzustellenden Periode vermehrter Fluoreszeinausscheidung Beachtung zu schenken.

Da nur mit gleicher Methodik und vom gleichen Untersucher gewonnene Ergebnisse vergleichbar erschienen, sollten ergänzend auch noch orientierende Untersuchungen mit Cumarin und einem dicumarol-analog wirkenden Derivat durchgeführt werden.

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

I. METHODIK

Die Untersuchungen wurden an 8 - 9 Monate alten Kaninchen annähernd gleichen Gewichts (ca. 3000 g) begonnen. Die Tiere wurden während der Dauer der Versuche einheitlich ernährt, das Gewicht kontrolliert.

Die Fluoreszeinausscheidung in das Kammerwasser wurde nach der Originalmethode von Amsler und Huber registriert. Hierbei wird nach intravenöser Injektion von Fluoreszin der Farbstoffübertritt in die Augenvorderkammer beobachtet.

Zur quantitativen Erfassung der Fluoreszeinausscheidung*) wird das Lichtbündel der Spaltlampe durch Vorschaltung einer 2,5 mm Lochblende normiert. Die Breite des Lichtbündels beträgt die Hälfte seiner Höhe. Mikroskop und Lampe stehen in einem konstanten Winkel von 45° zueinander. Mit Hilfe eines Widerstandes kann die Helligkeit der Spaltlampen und Lichtquellen beliebig verändert und die dazugehörige Stromstärke am Ampèremeter abgelesen werden. Für die Messung der Fluoreszein-Konzentration wird der Widerstand ausgeschaltet, die Spaltlampe auf maximale Helligkeit eingestellt. Im Kammerwasser vorhandenes Fluoreszein leuchtet mit grüner Farbe auf. Mittels Widerstand wird die Lichtintensität so weit abgeschwächt, bis die grüne Farbe verschwindet. In diesem Augenblick wird die Stromstärke abgelesen und der Vorgang wiederholt. Die Ampèrewerte verhalten sich hier indirekt proportional zur Fluoreszeinkonzentration.

Die Differenzen bei beiden Ablesungen betrugen bei unseren Untersuchungen nie mehr als 0,1 Amp.

Die Messungen wurden bei jedem Tier anläßlich der Festlegung der Normalkurven und auch im Rahmen der späteren Versuche wiederholt an beiden Augen durchgeführt. Auch spätere stichprobenartig vorgenommene Messungen anläßlich der Versuchsreihen ergaben keine Differenzen über 0,1 Amp. Diese sind allein schon wegen der hierbei unvermeidlichen Zeitverluste selbstverständ-

---

*) s. hierzu auch Dissertationen Ross-Kübler u. Widmer.

lich. Injiziert wurden 0,5 ccm 10 %igen Natriumfluoreszein in die Randvene des Ohres. Die erste Ablesung erfolgt 5 Min. nach der Fluoreszein-Injektion und von da an alle 5 Min. bis zu 30 Min. Zur Auswertung gelangen im folgenden die Werte bis zu 20 Min.

Die Normalwerte für jedes Tier wurden mit Hilfe von mindestens 2 Messungen im Abstand von 7 Tagen ermittelt, bevor das zu untersuchende Antikoagulans bzw. Fibrinolytikum appliziert wurde.

Um die Messergebnisse nach Applikation der Testsubstanzen sicher bewerten zu können, wurden Kontrollmessreihen zwischengeschaltet.

Nur wenn die Kontrollwerte erneut im Bereich der Norm lagen, wurde ein weiterer Versuch mit diesen Tieren angesetzt.

Die wiedergegebenen Protokolle (Anhang S. I - XIII) lassen erkennen, daß die Messwerte zwischen den einzelnen Versuchen jeweils im Bereich der Ausgangswerte liegen. Sofern eine Kontrollmessung deutlich höhere Werte ergab als vorangehende Kontrollen, wurde das Tier aus dem Versuch genommen.

Auch diese erhöhten "Normalkurven", welche die Unterbrechung des Versuches veranlaßten, wurden für die statistische Berechnung noch als Normalkurven gewertet*).

Testsubstanzen:

Im einzelnen wurde die Fluoreszeinausscheidung untersucht nach intravenöser Verabreichung von

1) Heparinen (Heparin Vitrum, Liquemin Roche, 5 000 E/ccm)
   Dosierung: 0,5 ccm = 2 500 E.

2) Heparinoiden verschiedenen Molekulargewichts (Benend): Pentosan-Schwefelsäureester, Molekulargewicht ca. 1 500 (SP 54);

   Pentosan-Schwefelsäureester, Molekulargewicht 3 000 (Thrombocid) und

   Pentosan-Schwefelsäureester, Molekulargewicht 4 000 - 5 000.

   Die Dosierung dieser Körper erfolgte unter Zugrundelegung eines Molekulargewichts von 15 000 für Heparine, äquimolar.

---

*) s. hierzu Anmerkung zu Protokoll Nr. 300

3) Streptokinase (Streptase, Behring-Werke), Ampulle mit 25 000 E
Dosierung: 5 000 E in 1 ccm

4) Streptokinase-aktiviertes Plasmin (Actase, Ampulle mit 50 000 E)
Dosierung: 5 000 E in 1 ccm.

5) Marcumar (Roche), Ampulle zu 10 mg
Dosierung: 1,5 mg/Tier

6) Cumarin (Merck)
Dosierung: 5 ccm einer gesättigten Lösung, entsprechend 12,5 mg

7) Protaminsulfat (Roche)
Dosierung: 1,5 ccm einer 1 %igen Lösung

8) Trasylol (Bayer)
Dosierung: 5 000 E

9) Epsilon-Aminoscapronsäure (Roche)
Dosierung: 3 ccm einer 40 %igen Lösung.

Da auch bei Dosierung nach mg/kg Körpergewicht Einwäge- und Messfehler vorkommen können, wurden von Anfang an etwa gleich schwere und gleich alte Tiere genommen und die zu applizierende Menge jeweils pro Tier festgesetzt.

Die Untersuchung der Beeinflussung der Fluoreszeinausscheidung durch Heparine bzw. Heparinoide und Fibrinolytica wurde an je 1 Kollektiv von 10 Tieren durchgeführt. Nach Abschluß dieser Untersuchungen wurde die Wirkung des Marcumar auf die Fluoreszeinausscheidung an 5 Tieren, die diesen Kollektiven wahllos entnommen und hinsichtlich ihrer Fluoreszeinausscheidung nochmals kontrolliert worden waren, überprüft.

Jedes Tier erhielt auf diese Weise eine oder mehrere der zu prüfenden Substanzen unter verschiedenen Bedingungen:

a) Variation des zeitlichen Abstandes zwischen Injektion von Testsubstanz (mit oder ohne Antagonisten) und Indikator:

b) Variation der Testsubstanz bei gleichem Zeitpunkt der Injektion des Indikators.

so kann die individuelle Reaktion ein und desselben Tieres auf die verschiedenen Substanzen und die verschiedenen Versuchsbedingungen erfaßt werden.

Solange zwischen den einzelnen Versuchsreihen im Bereich der Ausgangsposition liegende Kontrollwerte ermittelt wurden, kommt (gleichsinnigen) Abweichungen unter (vergleichbaren) Versuchsbedingungen besonderes Gewicht zu.

Zur statistischen Berechnung*) wurden die innerhalb eines jeden Kollektivs gemessenen Normalwerte mit den Messwerten nach Applikation der Testsubstanzen verglichen. Sofern es sich um Messwerte gleicher Größenordnung handelte (z.B. Werte, die 1/2 Stunde, 1 Stunde und 2 Stunden nach Heparininjektion oder Werte, die 1/2 Stunde, 2 Stunden, 4 oder 8 Stunden nach einer Streptokinaseinjektion ermittelt worden waren), konnten sie jeweils zu einer Gruppe zusammengefaßt werden (z.B. 1/2 - 3 Stunden nach Heparinoiden bzw. 1/2 - 8 Stunden nach Streptokinase).

Zur Untersuchung, ob beobachtete Differenzen von Versuchsergebnissen auf zufällige Einflüsse zurückzuführen sind, oder aber einen "wirklichen" Unterschied in den Beobachtungen entsprechen, bedient man sich sogenannter Signifikanzteste, auf deren besondere Eigenschaften hier nicht näher eingegangen zu werden braucht. Die hierfür wichtigsten, in jedem Falle zu überprüfenden Voraussetzungen sind die stochastische Unabhängigkeit der Variablen und das Verteilungsgesetz, dem die Variable gehorcht. Dieses muß näherungsweise durch eine Normalverteilung ersetzt werden können.

Da von vornherein keine Anhaltspunkte über die beiden Größen Mittelwert (ζ) und Streuung (δ^2) gegeben waren, mußte auf erwartungstreue Schätzungen, die aus dem Beobachtungsmaterial nach den angegebenen Formeln zu ermitteln waren, zurückgegriffen werden:

---

*) Für Anregungen und Hilfe bei deren Durchführung sei an dieser Stelle Herrn Dipl.-Math. Heinz Matis gedankt.
Hier speziell benutzte Literatur: A. Hald: Statistical Theory with Engineering Applications. J. Wiley a. Sons, New York; 2. Auflage 1955.

Mittelwert: $$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{i=n} x_i$$

Streuung: $$s^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^{i=n} (x_i - \bar{x})^2$$

Da es von entscheidender Bedeutung ist, diesen Schätzungen, insbesondere der Schätzung der Streuung, eine möglichst große Zahl von Freiheitsgraden zugrunde zu legen, mußte versucht werden, die Schätzungen der einzelnen vergleichbaren (!) Gruppen zu akkumulieren. Die Zulässigkeit einer solchen Akkumulierung wurde mit Hilfe des v^2-Tests und des chi^2-Tests überprüft. Sie war fast immer möglich. Wo dies nicht der Fall war, wurde der t-Wert für die Differenz der Mittelwerte unter gehöriger Berücksichtigung dieser Tatsache ermittelt.

Die Signifikanzprüfung für die Differenzen der einzelnen zu vergleichenden Mittelwerte wurde unter Zuhilfenahme des t-Tests durchgeführt

Die Signifikanzaussage des Tests wurde in Form der Restwahrscheinlichkeit R angegeben. Der Größe R kommt zunächst folgende Bedeutung zu: Die dem Test zugrunde liegende Hypothese wird in R% aller Fälle, in welchen sie richtig ist, aufgrund des Testergebnisses verworfen, in (100-R) % hingegen angenommen werden oder umgekehrt.

R ist ein Begriff, der auf alle Tests übertragbar ist und seine Deutung beibehält.

Die Ergebnisse werden, ergänzt durch Protokolle anhand der graphischen Darstellung der Mittelwerte der einzelnen Messreihen wiedergegeben.

II. ERGEBNISSE

1. Leer- bzw. Normalwerte (= Messwerte 5,10, 15, 20 Min. nach Injektion von 0,5 ccm einer 10 %igen Na-Fluoreszeinlösung ohne vorherige Applikation einer Testsubstanz, bzw. nach mindestens 7 Tage zurückliegender Verabreichung einer Testsubstanz). Die im Laufe dieser Untersuchungen ermittelten typischen Ausscheidungsverhältnisse in den beiden Kollektiven sind aus Abbildung 3 ersichtlich. Die Messpunkte für jedes Kollektiv liegen im doppelt logarithmischen System auf einer Geraden (Abb. 4 und 5)

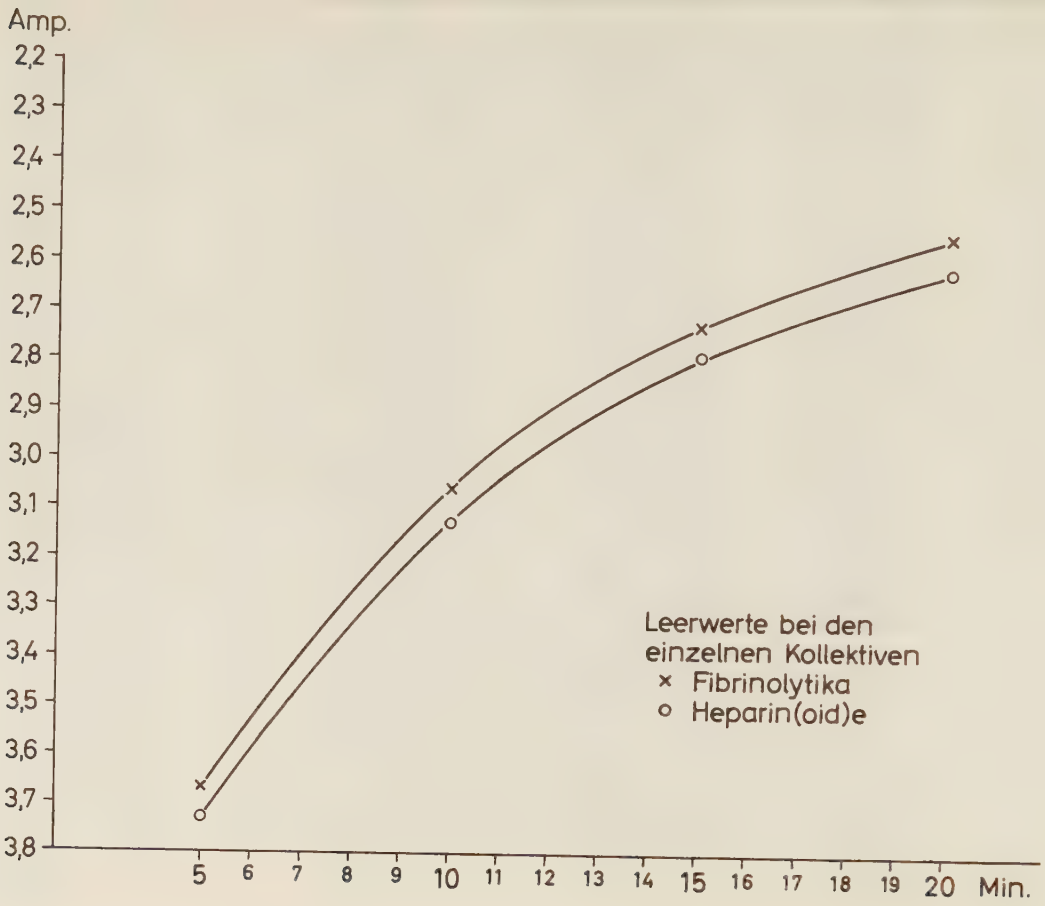
2. Fluoreszeinausscheidung nach Applikation von Heparin(oid)en.

a) Injiziert man den Farbstoff 1/2, 1 oder 2 Std. nach einer Heparininjektion, so wird er signifikant vermehrt in das Kammerwasser ausgeschieden (Messreihe 8/9 in Abb. 6). Auch 12 Std. nach einer Heparininjektion erfolgt die Fluoreszeinausscheidung signifikant vermehrt (Messreihe 8/10 in Abb. 6). Bei größeren Intervallen (z.B. 16 Stunden) zwischen Heparin- und Fluoreszeininjetkion war keine sicher vermehrte Farbstoffausscheidung mehr zu registrieren.

b) Injiziert man den Farbstoff 1/2, 1 oder 2 Std. nach einer Heparinoid-Injektion, so wird er signifikant vermehrt in das Kammerwasser ausgeschieden. Die geprüften Pentosane (Mol. Gew. 1500, 3000 und 4000 - 5000) verhielten sich hierbei gleich (Messreihe 8/11, 12 u. 13 der Abb. 7) und ergaben Messwerte gleicher Größenordnung wie die Heparine (Messreihe 9 der Abb. 6 und 7).

12 Stunden nach der Heparinoid-Injektion liegt die Farbstoffausscheidung für Pentosane niedrigen Mol. Gewichts (1500 + 3000) bereits wieder im Bereich der Norm (Messreihe 8/15 u. 18 der Abb. 8). Die höher molekularen Pentosane, Mol. Gewicht 4 - 5000, verhalten sich hingegen wie die Heparine (Messreihe 14 u. 10 oder Abb. 8).

Abb. 3


Amp.
2,2
2,3
2,4
2,5
2,6
2,7
2,8
2,9
3,0
3,1
3,2
3,3
3,4
3,5
3,6
3,7
3,8
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
Min.
Leerwerte bei den
einzelnen Kollektiven
× Fibrinolytika
o Heparin(oid)e

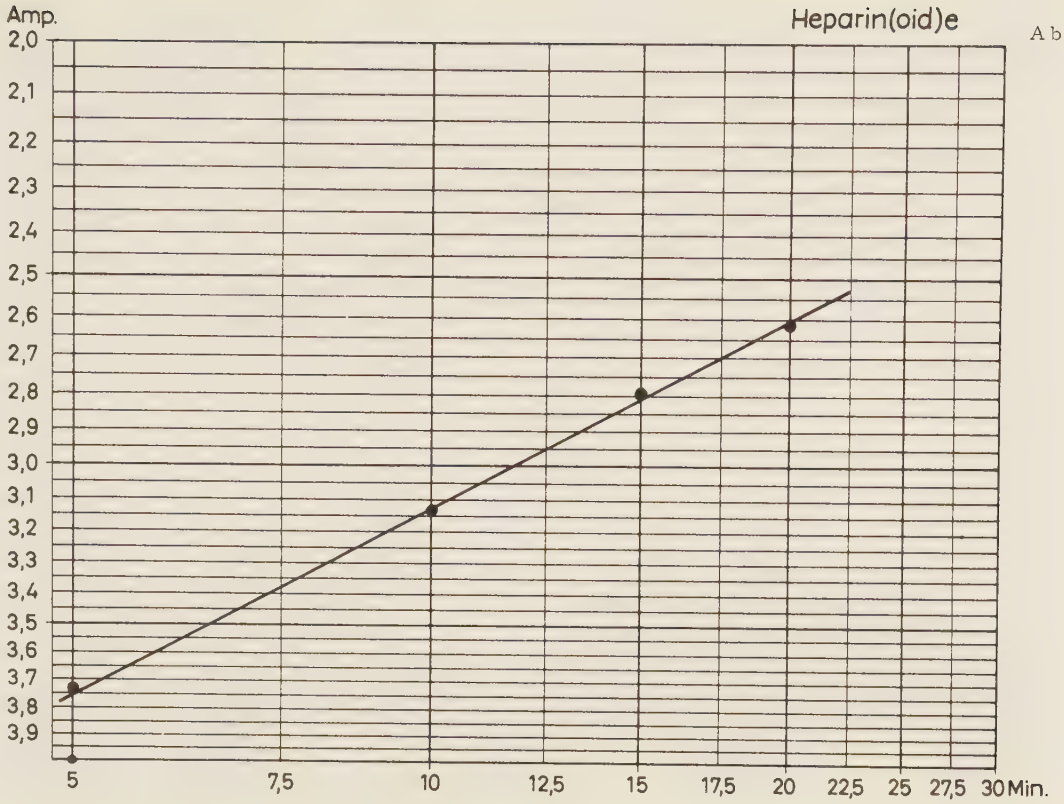

Amp.
Heparin(oid)e
2,0
2,1
2,2
2,3
2,4
2,5
2,6
2,7
2,8
2,9
3,0
3,1
3,2
3,3
3,4
3,5
3,6
3,7
3,8
3,9
5
7,5
10
12,5
15
17,5
20
22,5
25
27,5
30 Min.

Abb. 4

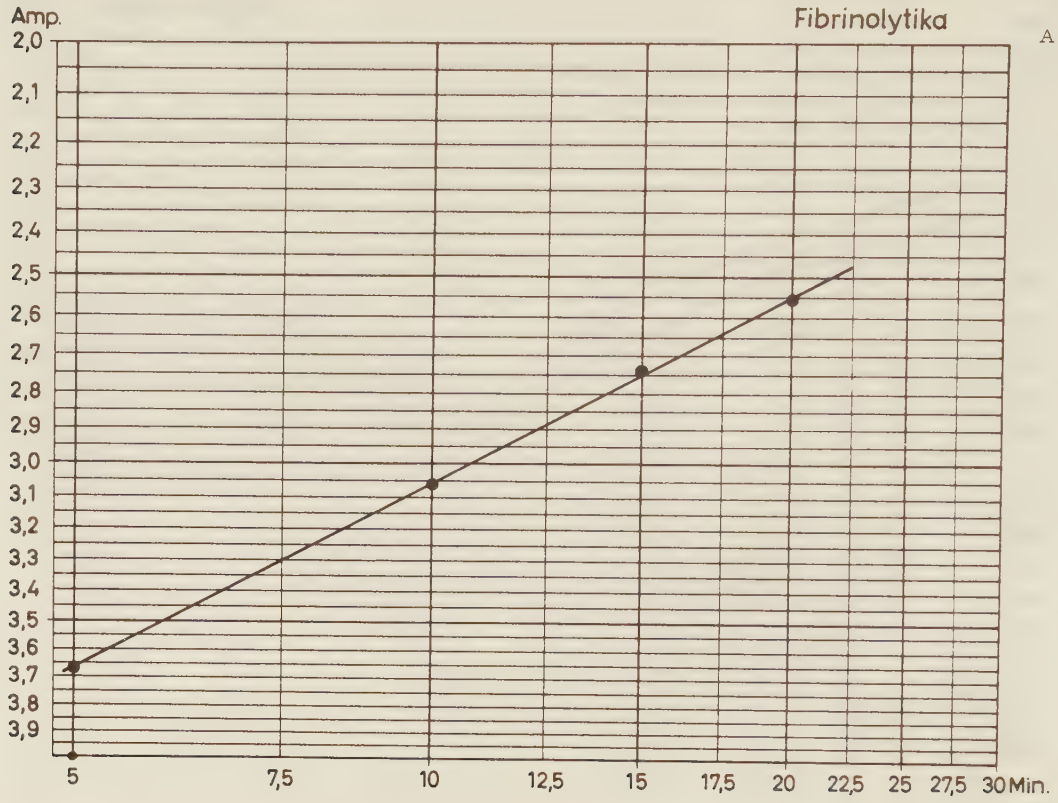
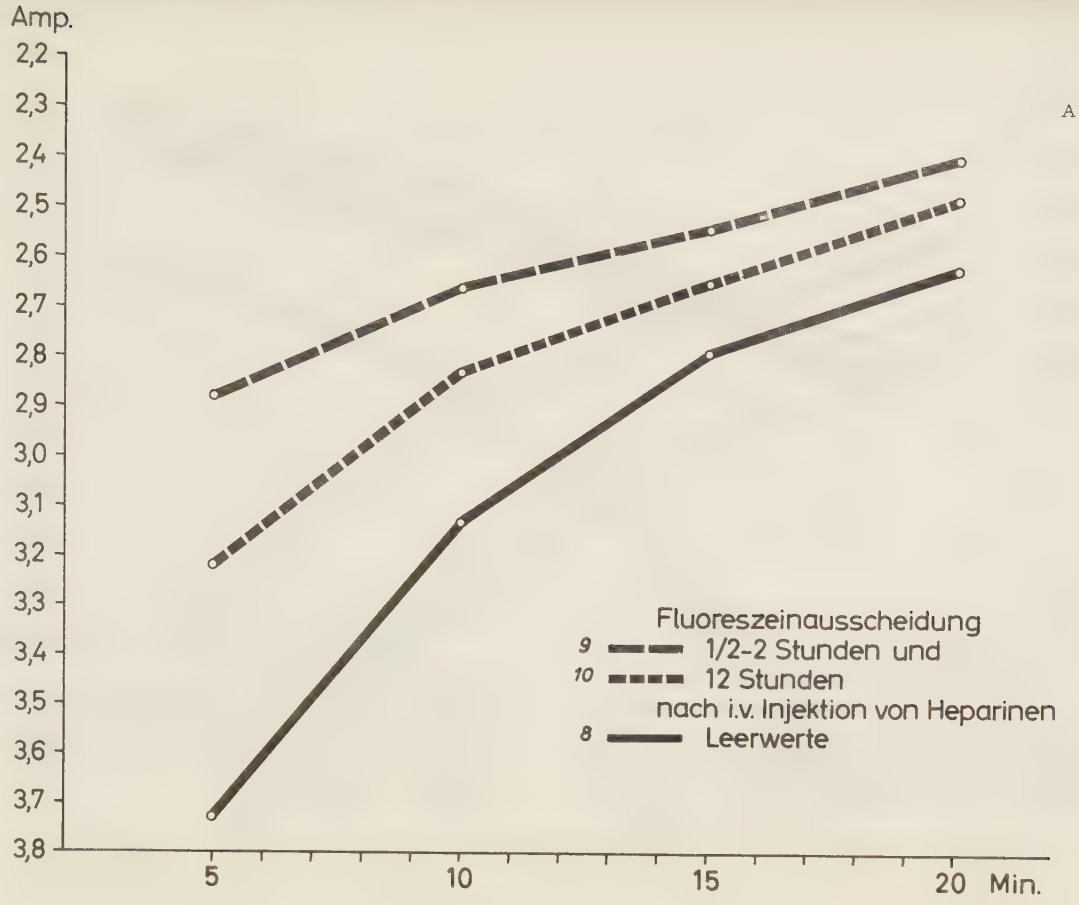

Amp.
Fibrinolytika
2,0
2,1
2,2
2,3
2,4
2,5
2,6
2,7
2,8
2,9
3,0
3,1
3,2
3,3
3,4
3,5
3,6
3,7
3,8
3,9
5
7,5
10
12,5
15
17,5
20
22,5
25
27,5
30 Min.

Abb. 5

Abb. 6


Amp.
2,2
2,3
2,4
2,5
2,6
2,7
2,8
2,9
3,0
3,1
3,2
3,3
3,4
3,5
3,6
3,7
3,8
5
10
15
20 Min.
Fluoreszeinausscheidung
9 1/2-2 Stunden und
10 12 Stunden
nach i.v. Injektion von Heparinen
8 Leerwerte

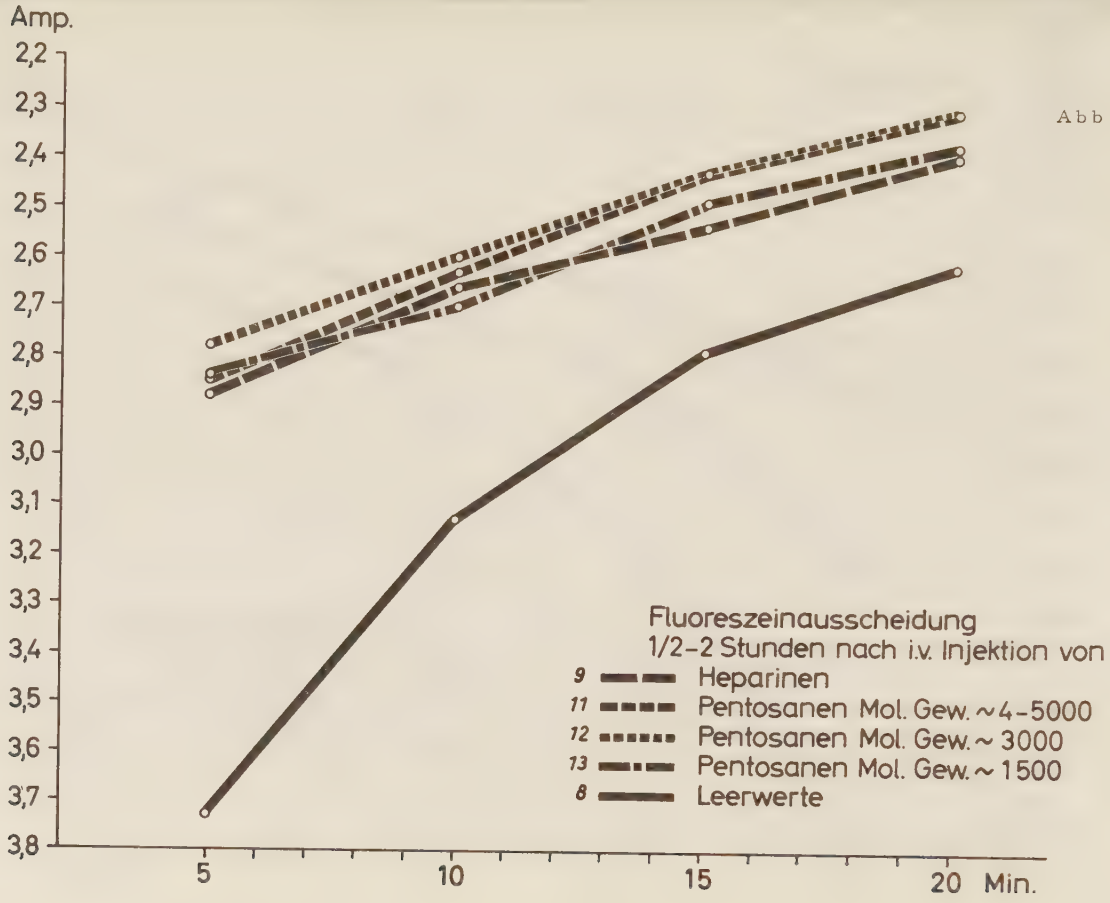
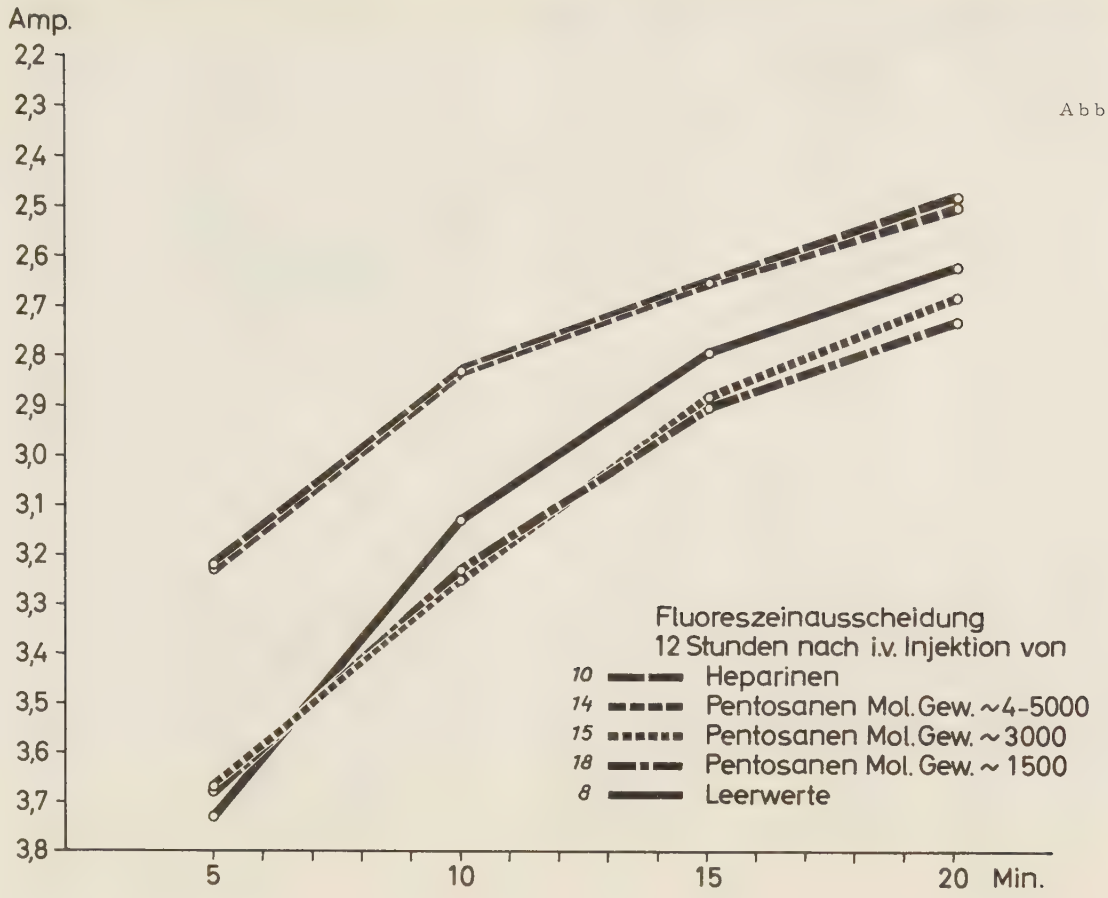

Amp.
2,2
2,3
2,4
2,5
2,6
2,7
2,8
2,9
3,0
3,1
3,2
3,3
3,4
3,5
3,6
3,7
3,8
5
10
15
20 Min.
Fluoreszeinausscheidung
1/2-2 Stunden nach i.v. Injektion von
9 Heparinen
11 Pentosanen Mol. Gew. ~4-5000
12 Pentosanen Mol. Gew. ~ 3000
13 Pentosanen Mol. Gew. ~ 1500
8 Leerwerte

Abb. 7

Abb. 8


Amp.
2,2
2,3
2,4
2,5
2,6
2,7
2,8
2,9
3,0
3,1
3,2
3,3
3,4
3,5
3,6
3,7
3,8
5
10
15
20 Min.
Fluoreszeinausscheidung
12 Stunden nach i.v. Injektion von
10 Heparinen
14 Pentosanen Mol. Gew. ~4-5000
15 Pentosanen Mol. Gew. ~3000
18 Pentosanen Mol. Gew. ~ 1500
8 Leerwerte

3. Fluoreszeinausscheidung nach Applikation von Fibrinolytika

a) Injiziert man den Farbstoff 1/2, 2, 4 oder 8 Std. nach einer Streptokinase-Injektion, so wird er signifikant vermehrt in das Kammerwasser ausgeschieden (Messreihe 34/35 der Abb. 9). 12 - 16 Std. nach der Streptokinase-Injektion liegt die Farbstoffausscheidung annähernd wieder im Bereich der Norm (Messreihe 34/36 der Abb. 9).

b) Injiziert man den Farbstoff 1/2, 2, 4 oder 8 Std. nach Injektion eines streptokinase-aktivierten Plasmins (= Actase), so wird er signifikant vermehrt in das Kammerwasser ausgeschieden (Messreihe 34/37 der Abb. 10). 10 - 16 Std. nach der Actase-Injektion liegt die Farbstoffausscheidung annähernd wieder im Bereich der Norm (Messreihe 34/38 der Abb. 10).

c) Während hinsichtlich der Farbstoffausscheidung 1/2 - 8 Std. nach Streptokinase-Injektion auf der einen und Actase-Injektion auf der anderen Seite ein signifikanter Unterschied besteht (Messreihe 34/35 u. 37 der Abb. 11), so lassen sich ähnliche Differenzen für die Farbstoffausscheidung 10 - 16 Std. nach Injektion der Testsubstanz nicht nachweisen (Messreihe 34/36 u. 38 der Abb. 12).

4. Fluoreszeinausscheidung nach Applikation von Cumarin und Cumarin-Derivaten.

a) Injiziert man den Farbstoff 6, 12 und 24 Std. nach einer Cumarin-Injektion, so liegt seine Ausscheidung im Bereich der Norm (Messreihe 5 - 7).

b) Injiziert man den Farbstoff 12 bzw. 24 Std. nach Injektion von 3- (1'Phenylpropyl) -4 oxy-cumarin = Marcumar, so wird er signifikant vermehrt in das Kammerwasser ausgeschieden (Messreihe 1/3 u. 4 der Abb. 13). 6 Std. nach der Marcumar-Injektion liegen die Werte für die Farbstoffausscheidung noch innerhalb des Normalbereiches (Messreihe 1/2 der Abb. 13).

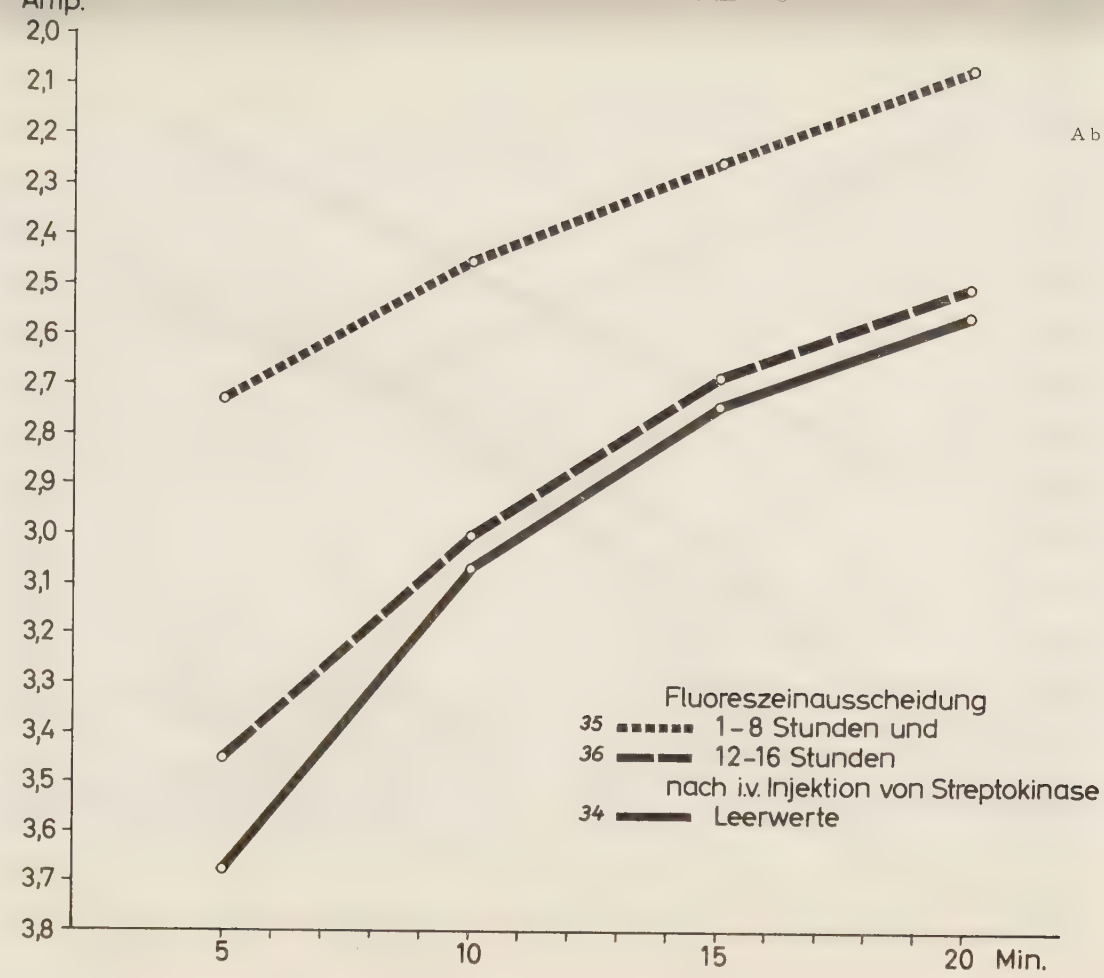
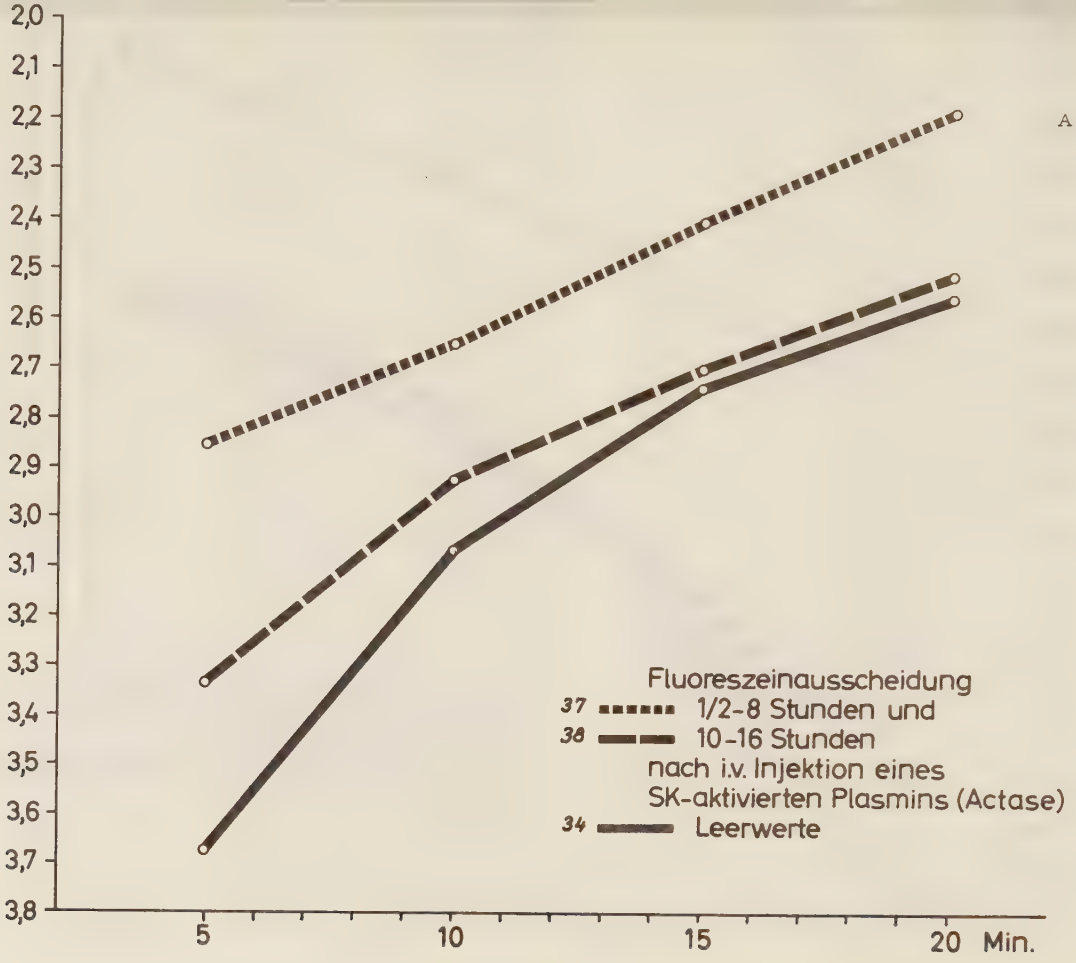

Amp.
2,0
2,1
2,2
2,3
2,4
2,5
2,6
2,7
2,8
2,9
3,0
3,1
3,2
3,3
3,4
3,5
3,6
3,7
3,8
5
10
15
20 Min.
Fluoreszeinausscheidung
35 1–8 Stunden und
36 12–16 Stunden
nach i.v. Injektion von Streptokinase
34 Leerwerte

Abb. 9

Abb. 10


2,0
2,1
2,2
2,3
2,4
2,5
2,6
2,7
2,8
2,9
3,0
3,1
3,2
3,3
3,4
3,5
3,6
3,7
3,8
5
10
15
20 Min.
Fluoreszeinausscheidung
37 1/2-8 Stunden und
38 10-16 Stunden
nach i.v. Injektion eines
SK-aktivierten Plasmins (Actase)
34 Leerwerte

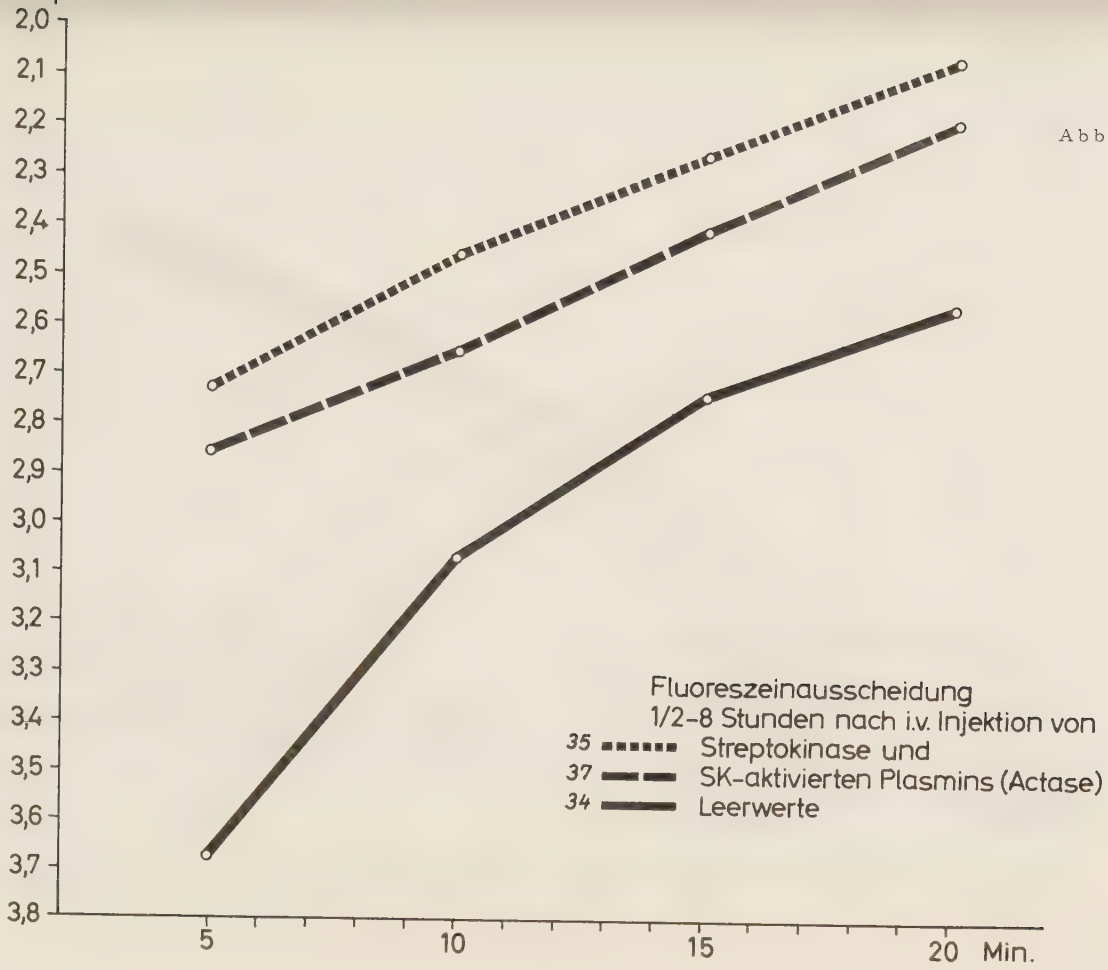

2,0
2,1
2,2
2,3
2,4
2,5
2,6
2,7
2,8
2,9
3,0
3,1
3,2
3,3
3,4
3,5
3,6
3,7
3,8
5
10
15
20 Min.
Fluoreszeinausscheidung
1/2-8 Stunden nach i.v. Injektion von
35 Streptokinase und
37 SK-aktivierten Plasmins (Actase)
34 Leerwerte

Abb. 11

Abb. 12

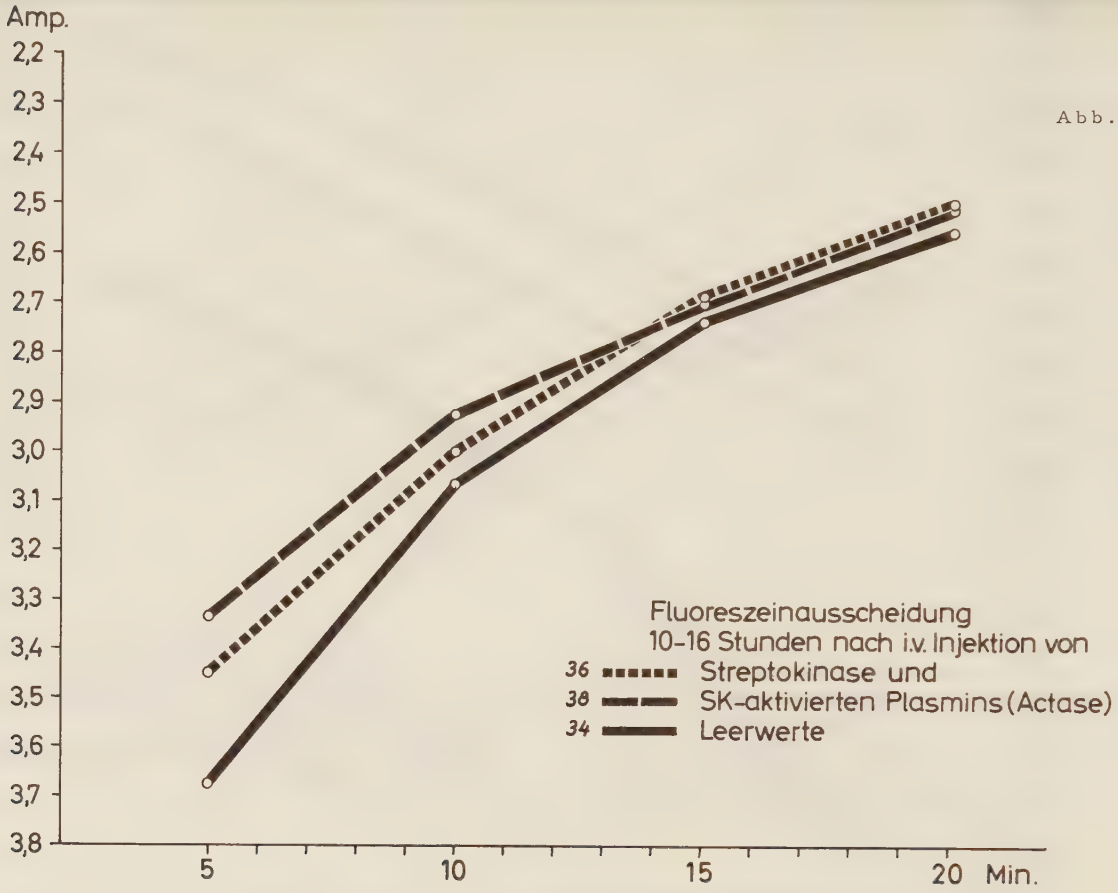
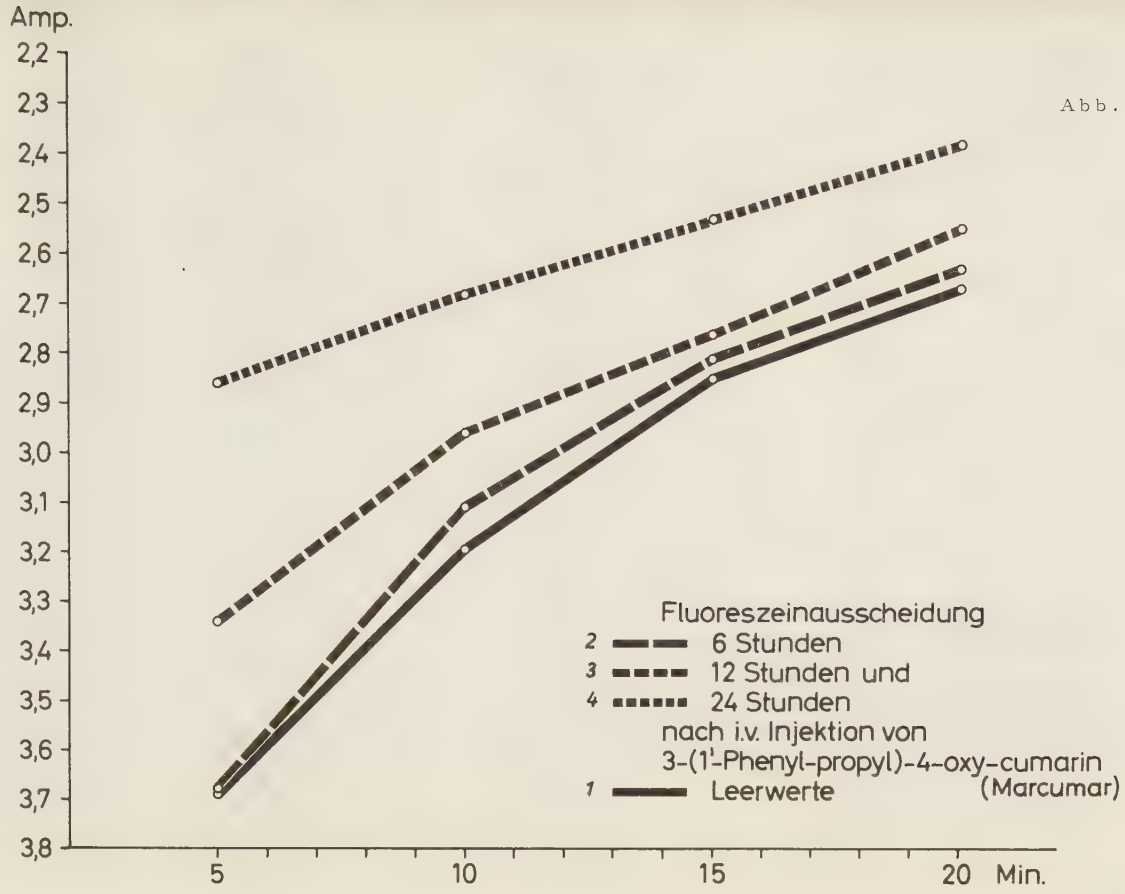

Amp.
2,2
2,3
2,4
2,5
2,6
2,7
2,8
2,9
3,0
3,1
3,2
3,3
3,4
3,5
3,6
3,7
3,8
5
10
15
20 Min.
Fluoreszeinausscheidung
10–16 Stunden nach i.v. Injektion von
36 Streptokinase und
38 SK-aktivierten Plasmins (Actase)
34 Leerwerte

Abb. 13


Amp.
2,2
2,3
2,4
2,5
2,6
2,7
2,8
2,9
3,0
3,1
3,2
3,3
3,4
3,5
3,6
3,7
3,8
5
10
15
20 Min.
Fluoreszeinausscheidung
2 6 Stunden
3 12 Stunden und
4 24 Stunden
nach i.v. Injektion von
3-(1'-Phenyl-propyl)-4-oxy-cumarin
(Marcumar)
1 Leerwerte

5. Fluoreszeinausscheidung nach Applikation von Heparin und Protaminsulfat

a) Injiziert man den Farbstoff 1/2 - 2 Std. nach einer Heparin- mit anschließender (1 Min.) Protaminsulfat-Injektion, so wird er signifikant vermehrt in das Kammerwasser ausgeschieden - in etwa gleicher Größenordnung wie nach einer Heparininjektion ohne anschließende Protaminsulfat-Injektion (Messreihe 8/30 u. 9 der Abb. 14).

b) Wird zuerst Protaminsulfat und unmittelbar anschließend Heparin injiziert, so bleibt die Farbstoffausscheidung im Bereich der Norm (Messreihe 8/31 der Abb. 14).

6. Fluoreszeinausscheidung nach Applikation von Fibrinolytika mit anschließender Injektion von Fibrinolysehemmern

Injiziert man den Farbstoff 1/2 - 4 Std. nach intravenöser Injektion von Streptokinase bzw. Actase mit anschließender (1 Min.) Injektion von Trasylol oder Epsilon-Aminocapronsäure, so ist keine vermehrte Ausscheidung ins Kammerwasser zu beobachten (Messreihe 34/39, 40, 41 u. 42 der Abb. 15).

7. Fluoreszeinausscheidung nach Applikation von Heparin(oid)en mit anschließender Injektion von Fibrinolysehemmern

a) Injiziert man den Farbstoff 1/2 - 2 Std. nach Injektion von Heparin mit anschließender (1 Min.) Injektion von Trasylol oder Epsilon-Aminocapronsäure, so erfolgt eine geringere Ausscheidung ins Kammerwasser (Messreihe 8/19, 20 der Abb. 16), als nach alleiniger Heparin-Injektion (Messreihe 8/9 der Abb. 16).

b) Injiziert man den Farbstoff 1/2 - 2 Stunden nach Injektion von Heparinoiden (Pentosan, Mol.Gew. 3 000) mit anschließender Injektion von Trasylol oder Epsilon-Aminocapronsäure, so erfolgt eine geringere Ausscheidung in das Kammerwasser (Messreihe 8/21, 22 der Abb. 17) als nach alleiniger Pentosan-Injektion (Messreihe 8/12 der Abb. 17).

Abb. 14

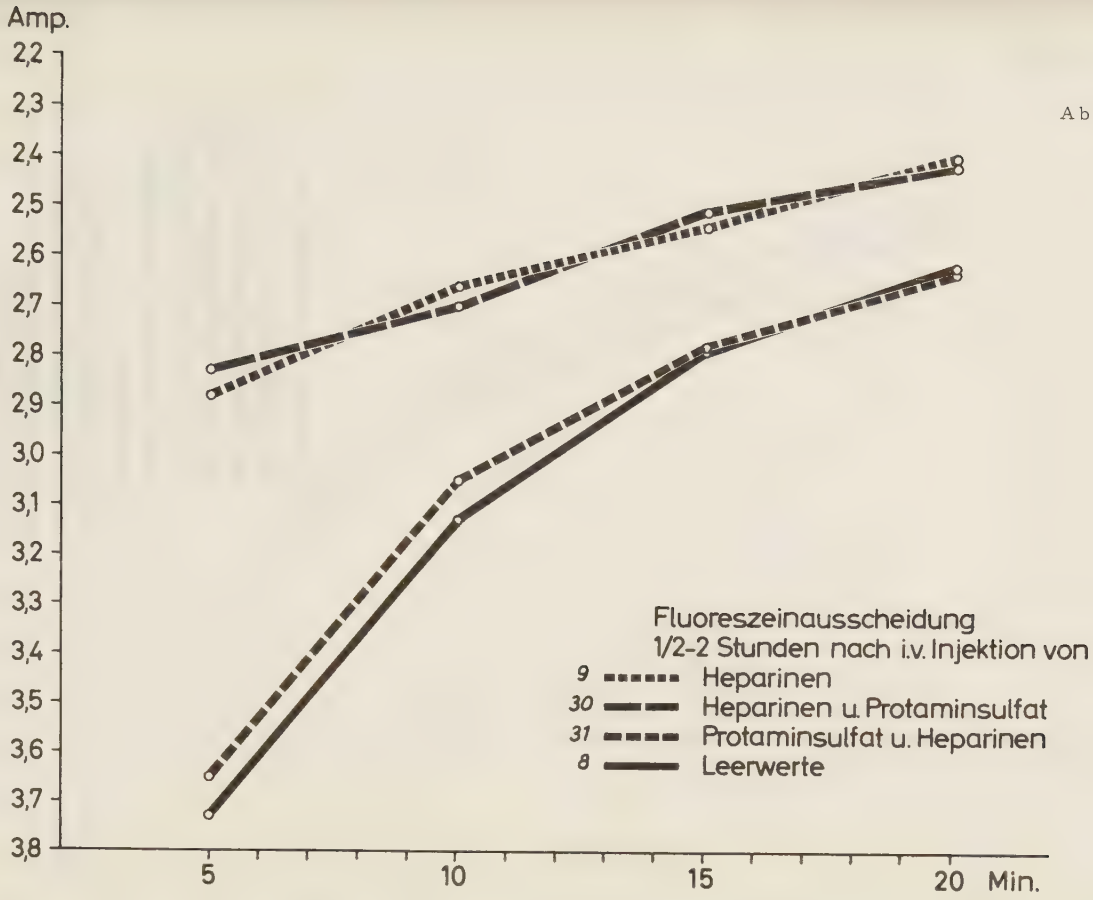

Amp.
2,2
2,3
2,4
2,5
2,6
2,7
2,8
2,9
3,0
3,1
3,2
3,3
3,4
3,5
3,6
3,7
3,8
5
10
15
20 Min.
Fluoreszeinausscheidung
1/2-2 Stunden nach i.v. Injektion von
9 Heparinen
30 Heparinen u. Protaminsulfat
31 Protaminsulfat u. Heparinen
8 Leerwerte

Abb. 15

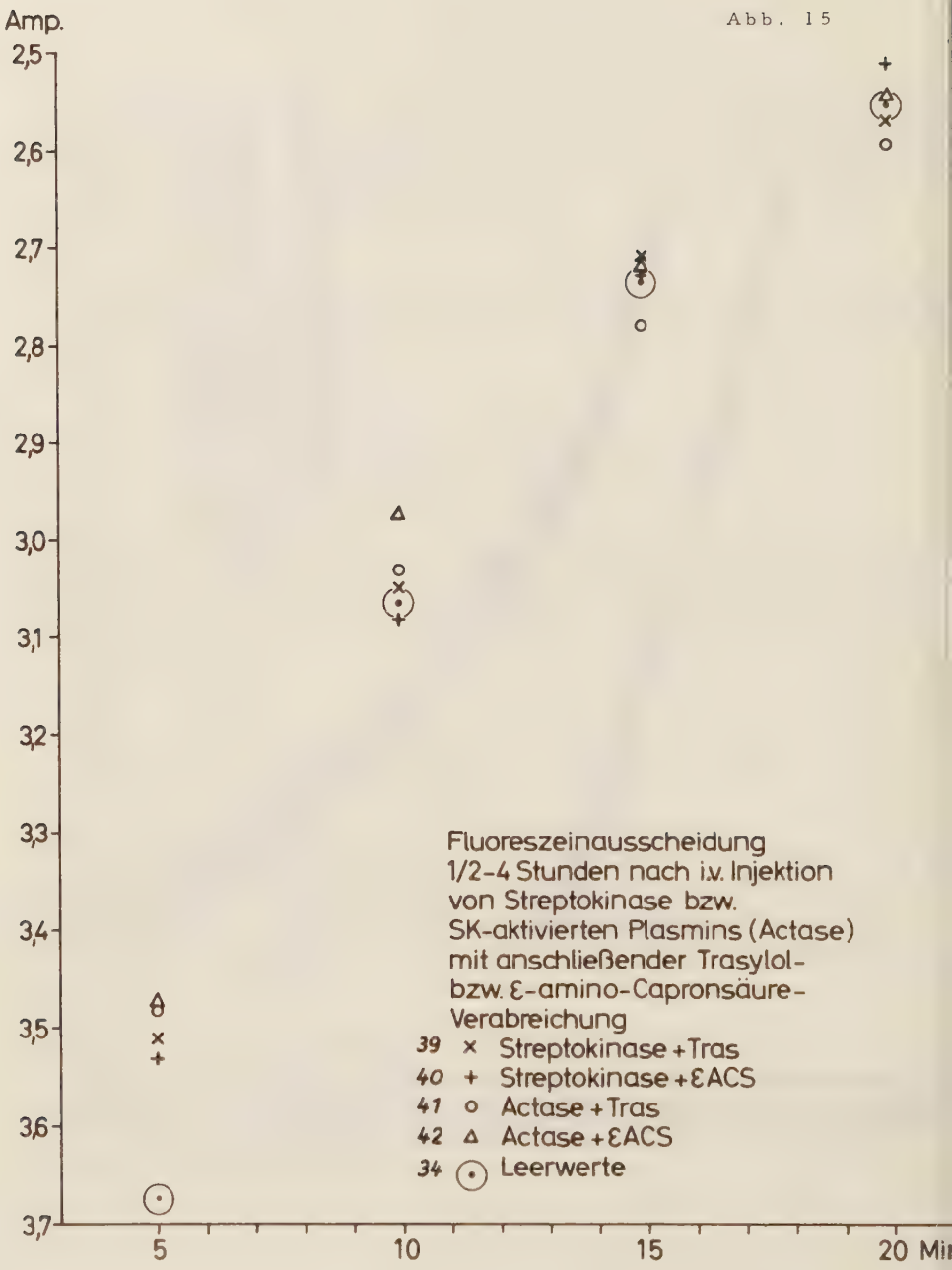

Amp.
2,5
2,6
2,7
2,8
2,9
3,0
3,1
3,2
3,3
3,4
3,5
3,6
3,7
5
10
15
20 Min
Fluoreszeinausscheidung
1/2-4 Stunden nach i.v. Injektion
von Streptokinase bzw.
SK-aktivierten Plasmins (Actase)
mit anschließender Trasylol-
bzw. ε-amino-Capronsäure-
Verabreichung
39 × Streptokinase + Tras
40 + Streptokinase + ε ACS
41 o Actase + Tras
42 Δ Actase + ε ACS
34 ⊙ Leerwerte

Abb. 16

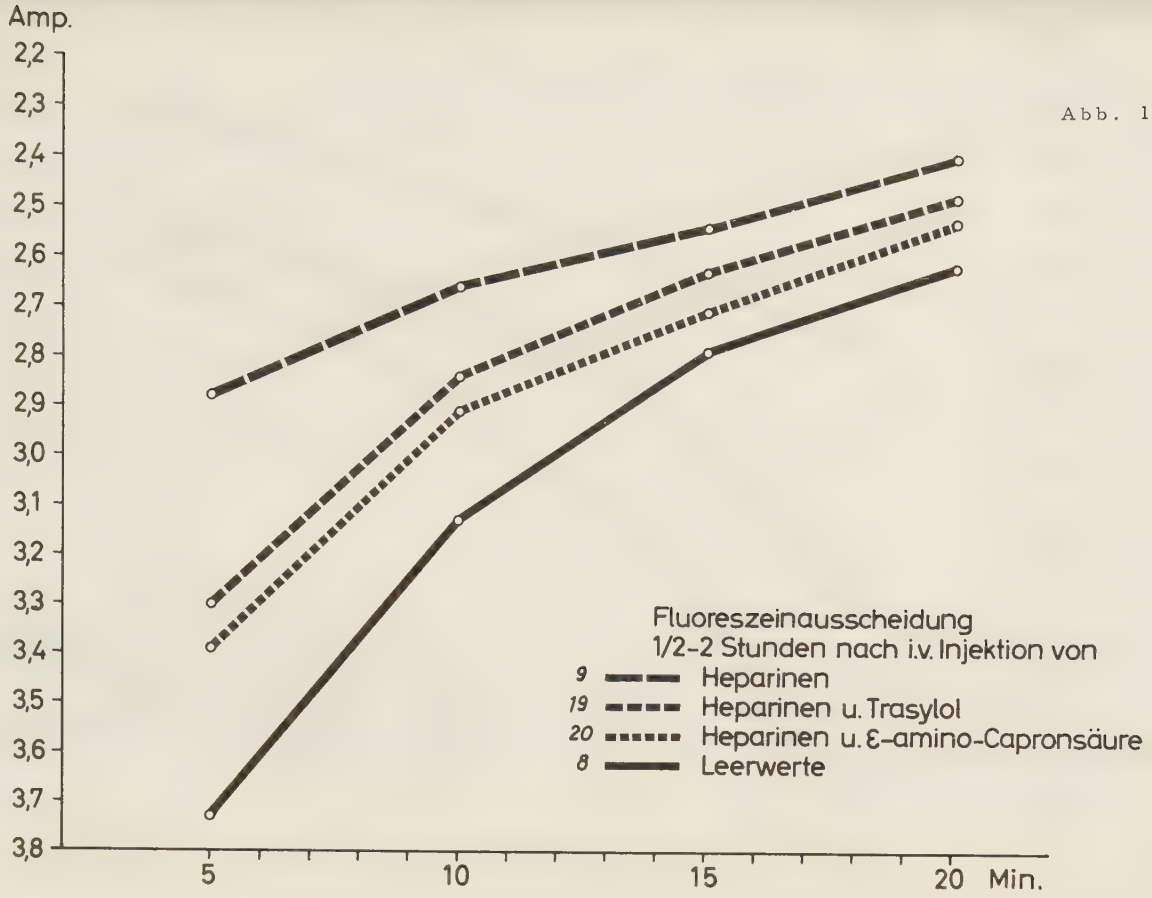

Amp.
2,2
2,3
2,4
2,5
2,6
2,7
2,8
2,9
3,0
3,1
3,2
3,3
3,4
3,5
3,6
3,7
3,8
5
10
15
20 Min.
Fluoreszeinausscheidung
1/2-2 Stunden nach i.v. Injektion von
9 Heparinen
19 Heparinen u. Trasylol
20 Heparinen u. ε-amino-Capronsäure
8 Leerwerte

Abb. 17

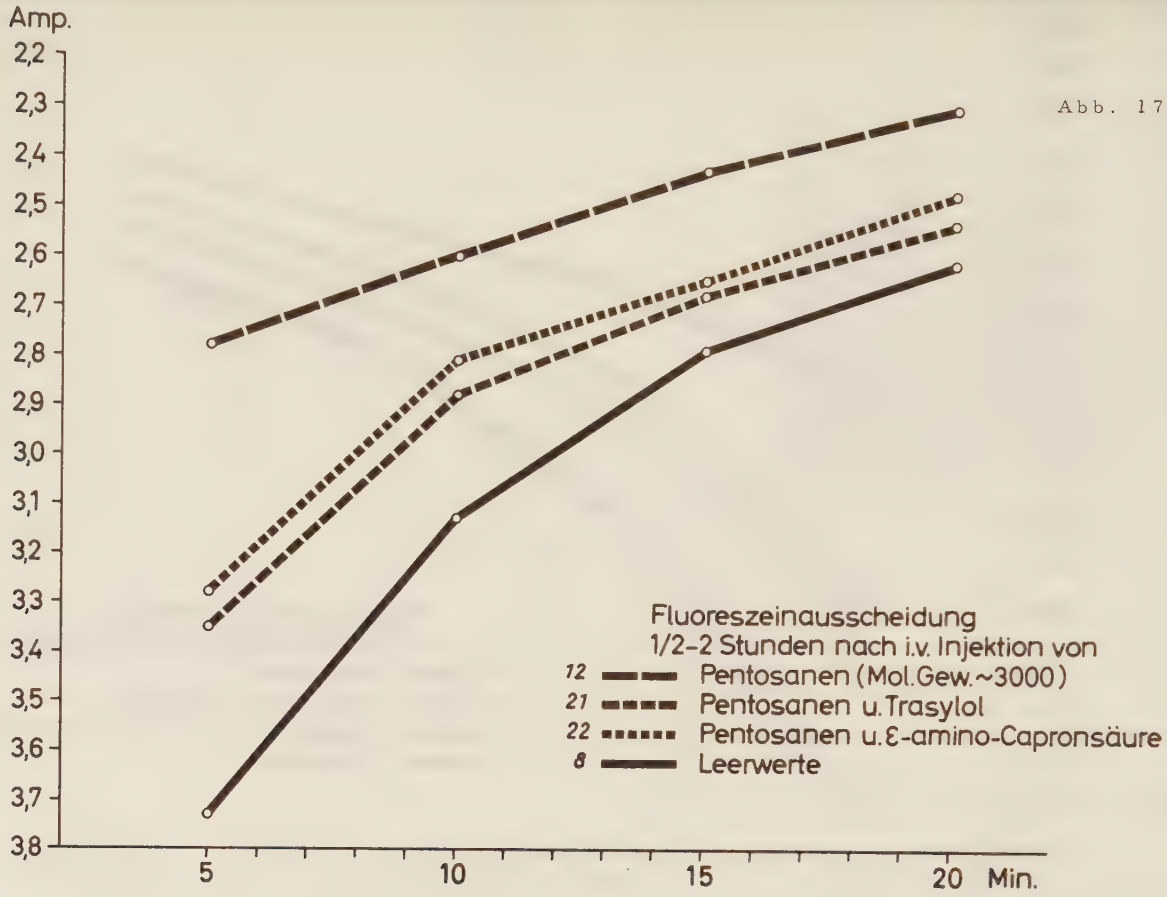
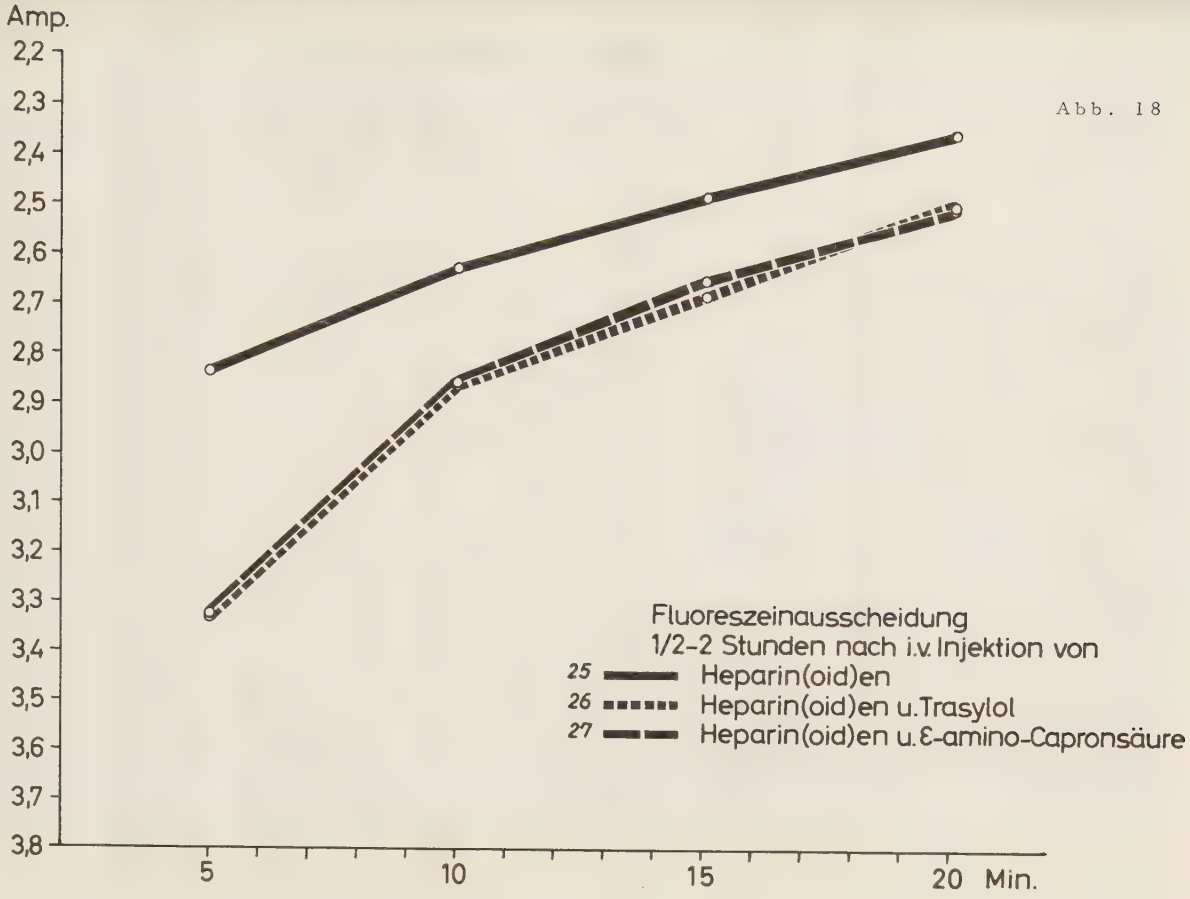

Amp.
2,2
2,3
2,4
2,5
2,6
2,7
2,8
2,9
3,0
3,1
3,2
3,3
3,4
3,5
3,6
3,7
3,8
5
10
15
20 Min.
Fluoreszeinausscheidung
1/2–2 Stunden nach i.v. Injektion von
12 Pentosanen (Mol.Gew.~3000)
21 Pentosanen u.Trasylol
22 Pentosanen u.ε-amino-Capronsäure
8 Leerwerte

Abb. 18


Amp.
2,2
2,3
2,4
2,5
2,6
2,7
2,8
2,9
3,0
3,1
3,2
3,3
3,4
3,5
3,6
3,7
3,8
5
10
15
20 Min.
Fluoreszeinausscheidung
1/2-2 Stunden nach i.v. Injektion von
25 Heparin(oid)en
26 Heparin(oid)en u.Trasylol
27 Heparin(oid)en u.ε-amino-Capronsäure

c) Die Farbstoffausscheidung 1/2 - 2 Std. nach Heparin(oid)-Injektion ist signifikant erhöht gegenüber der Farbstoffausscheidung nach Heparin(oid)- mit anschließender Trasylol- bzw. Epsilon-Aminocapronsäure-Injektion (Messreihe 25/26 u. 27 der Abb. 18).

*

Das Ergebnis der vorstehend mitgeteilten Untersuchungen läßt sich wie folgt zusammenfassen:

1. Die beim Kaninchen nach 15 und 20 Min. gemessenen Leer- bzw. Normalwerte liegen auf einer charakteristischen Kurve, im doppelt logarithmischen System auf einer Geraden. Die Streuung ist gering (Abb. 3 - 5).

Von einer (signifikant) vermehrten Farbstoff-(Fluoreszein-) Ausscheidung sprechen wir, wenn die Aussage der Signifikanzprüfung für die Differenzen der einzelnen zu vergleichenden Mittelwerte mit einer Restwahrscheinlichkeit (R) von weniger als 1 % erfolgt.

Die Werte sind der Signifikanz-Tabelle (Tab. 2) zu entnehmen.

2. Nach Heparin(oid)gaben (Abb. 6 u. 7) ist die Fluoreszeinausscheidung am stärksten, wenn der Farbstoff 1/2 bis 2 Std. nach diesen Körpern injiziert wird.

Mit abnehmendem Molekulargewicht verkürzt sich die Periode der vermehrten Fluoreszeinausscheidung. Während nach Heparinen und Pentosanen (Mol. Gew. 4 - 5 000) die Fluoreszeinausscheidung auch nach 12 Std. noch vermehrt ist, liegt sie bei den Pentosanen (Mo. Gew. 1 500 - 3 000) bereits wieder im Bereich der Norm (Abb. 8).

3. Fibrinolytika (Streptokinase, Actase) führen innerhalb der ersten 8 Std. nach der Injektion zu einer vermehrten Farbstoffausscheidung. Von der 10. Stunde ab ist keine sicher vermehrte Farbstoffausscheidung mehr zu beobachten (Abb. 9 - 12).

4. Die für den Cumarinabkömmling, das dicumarol-analog wirkende Marcumar, erhobenen Befunde zeigen, daß das Maximum der Fluoreszeinausscheidung ins Kammerwasser dann erreicht wird, wenn der Farbstoff 24 Std. nach intravenöser Injektion des Präparates injiziert wurde; die Ausscheidung ist aber bereits nach 12 Std. vermehrt (Abb. 13).

Signifikanz-Tabelle

Messwerte	Ablesezeit											
	5 Min.			10 Min.			15 Min.			20 Min.		
Präparat	n	XQ	R(%)	n	XQ	R(%)	n	XQ	R(%)	n	XQ	R(%)
1 Leerw. A	45	3,69	0	45	3,95	0	45	2,85	0	45	2,67	0
2 Marc. 6^h	5	3,68	66,06	5	3,11	2,9	5	2,81	0,38	5	2,63	14
3 Marc. 12^h	5	3,34	0,1	5	2,96	0,1	5	2,76	0,38	5	2,55	0,1
4 Marc. 24^h	5	2,86	0,1	5	2,68	0,1	5	2,53	0,1	5	2,38	0,1
5 Cum. 6^h	5	3,63	8,7	5	3,22	53	5	2,83	38	5	2,63	14
6 Cum. 12^h	5	3,69	85,7	5	3,18	68	5	2,83	38	5	2,65	41
7 Cum. 24^h	5	3,65	22,8	5	3,20	90	5	2,85	78	5	2,68	88
8 Leerw. B	50	3,75	0	50	3,13	0	50	2,79	0	50	2,62	0
9 Hep. $1/2\text{-}2^h$	4	2,88	0,1	4	2,66	0,1	4	2,54	0,1	4	2,40	0,1
10 Hep. 12^h	2	3,22	0,1	2	2,82	0,1	2	2,65	0,38	2	2,48	0,1
11 Pent.$_{4\text{-}5}$ $1/2\text{-}2^h$	4	2,85	0,1	4	2,63	0,1	4	2,43	0,1	4	2,31	0,1
12 Pent.$_3$ $1/2\text{-}2^h$	4	2,78	0,1	4	2,60	0,1	4	2,43	0,1	4	2,31	0,1
13 Pent.$_{1,5}$ $1/2\text{-}2^h$	5	2,84	0,1	5	2,70	0,1	5	2,49	0,1	5	2,38	0,1
14 Pent.$_{4\text{-}5}$ 12^h	2	3,23	0,1	2	2,83	0,1	2	2,65	0,38	2	2,50	0,4
15 Pent.$_3$ 12^h	2	3,67	30	2	3,20	10	2	2,88	12	2	2,68	21
16 Pent.$_{1,5}$ 6^h	2	2,76	0,1	2	2,63	0,1	2	2,50	0,1	2	2,33	0,1
17 Pent.$_3$ 6^h	2	2,82	0,1	2	2,68	0,1	2	2,55	0,1	2	2,4	0,1
18 Pent.$_{1,5}$ 12^h	2	3,68	31	2	3,23	17	2	2,90	3,89	2	2,73	1,4
19 Hep.+Tras. $1/2\text{-}2^h$	4	3,30	0,1	4	2,84	0,1	4	2,63	0,1	4	2,48	0,1
20 Hep.+eACS $1/2\text{-}2^h$	4	3,39	0,1	4	2,91	0,1	4	2,71	1,1	4	2,53	0,17

Signifikanz-Tabelle (Fortsetzung)

Messwerte / Präparat	Ablesezeit											
	5 Min.			10 Min.			15 Min.			20 Min.		
	n	XQ	R(%)	n	XQ	R(%)	n	XQ	R(%)	n	XQ	R(%)
21 Pent.$_3$ + Tras 1/2-2^h	4	3,35	0,1	4	2,88	0,1	4	2,68	0,1	4	2,54	0,9
22 Pent.$_3$ + eACS 1/2-2^h	4	3,28	0,1	4	2,81	0,1	4	2,65	0,1	4	2,48	0,1
23 Pent. + Tras. 1/2-2^h	4	3,30	0,1	4	2,86	0,1	4	2,71	1,5	4	2,49	0,1
24 Pent. + eACS 1/2-2^h	4	3,29	0,1	4	2,83	0,1	4	2,66	0,1	4	2,50	0,1
25 Hep. + 1/2-2^h Pent.$_3$	8	28,37	0	8	26,25	0	8	24,81	0	8	23,56	0
26 (Hep. + Pent.$_3$) + Tras.	8	33,25	0,1	8	28,56	0,1	8	2650	0,16	8	2506	0,1
27 (Hep. + Pent.$_5$) + eACS	8	33,31	0,1	8	28,62	0,1	8	2681	0,1	8	2500	0,1
28 = 27 + 26	16	33,28	0,1	16	28,59	0,1	16	2665	0,1	16	2503	0,1
29 Protaminsulf.	2	3,65	15	2	3,18	51	2	2,83	59	2	2,65	46
30 Hep. + Prot. nach 1/2-2^h	4	2,83	0,1	4	2,70	0,1	4	2,51	0,1	4	2,42	0,1
31 Prot. + Hep.	2	3,65	15	2	3,05	29	2	2,78	61	2	2,63	88
32 Hep. + Rut. 1/2^h	2	2,88	0,1	2	2,68	0,1	2	2,48	0,1	2	2,33	0,1
33 Rut. + Hep. 1/2^h	2	3,53	0,1	2	3,03	16	2	2,83	59	2	2,68	19
34 Leerw. C	56	3674	0	56	3066	0	56	2739	0	56	2559	0
35 SK 1/2 - 8^h	13	2726	0,1	12	2454	0,1	13	2257		13	2065	
36 SK 12 - 16^h	4	3450	25	4	3000	38	4	2687	57	4	250	17

Signifikanz-Tabelle (Fortsetzung)

Messwerte / Präparat	Ablesezeit											
	5 Min.			10 Min.			15 Min.			20 Min.		
	n	XQ	R(%)	n	XQ	R(%)	n	XQ	R(%)	n	XQ	R(%)
37 Act. 1/2-8^{h}	9	2855	0,1	9	2650	0,1	9	2405	0,1	9	2188	0,1
38 Act. 10-16^{h}	4	3337	2,9	4	2925	6,9	4	2700	34	4	2512	28
a SK 1/2-8/12-16^{h}			2,86						1,4			
b Act.1/2-8/10-16			9,68			0,1						
c SK 1/2-8/ Act.1/2-8			0,11			0,1						
d SK 12-16 Ø Act.10-16			60			47			88			83
39 SK + Tras. 1/2-2	4	3512	4,2	4	3050	81	4	2712	52	4	2575	69
40 SK + eACS 1/2-4	3	3533	12	3	3083	83	3	2733	89	3	2516	34
41 Act.+ Tras. 1/2-4	3	3483	3,8	3	3033	68	3	2783	38	3	2600	39
42 Act. + eACS	2	3475	7,4	2	2975	36	2	2725	81	2	2530	85

Das gerinnungsinaktive (!) Cumarin hingegen zeigte keine Wirkung auf die Farbstoffausscheidung.

5) Die Wirkung der Heparin(oid)e auf die Farbstoffausscheidung ist durch den Heparin(oid)-Antagonisten Protaminsulfat aufgehoben - sofern die Protaminsulfat-Injektion unmittelbar vor der Heparin(oid)-Injektion erfolgt. Im Gegensatz zu der klinischen Beobachtung, daß die Gerinnungshemmung durch Protaminsulfat jederzeit (wohl immer praktisch ausreichend) unterbrochen werden kann, bleibt eine Protaminsulfat-Injektion nach Heparin-Injektion ohne Wirkung auf die Farbstoffausscheidung (Abb. 14).

6. Die Wirkung der Fibrinolytika auf die Farbstoffausscheidung wird durch anschließende Injektion von Fibrinolysehemmern (Trasylol und Epsilon-Aminocapronsäure) aufgehoben: Es läßt sich keine vermehrte Ausscheidung ins Kammerwasser beobachten (Abb. 15)

7. Fibrinolytika vermögen die Wirkung von Heparin(oid)en auf die Farbstoffausscheidung teilweise zu hemmen. Sie ist zwar gegenüber der Norm noch vermehrt (Abb. 16 u. 17), jedoch signifikant geringer (Abb. 18) als nach einer Heparin(oid)-Injektion allein.

*

Die zeitliche Begrenzung der Periode vermehrter Fluoreszeinausscheidung nach Applikation der verschiedenen Testsubstanzen ist verschieden. Auch das Maximum der Fluoreszeinausscheidung wird zu verschiedenem Zeitpunkt erreicht. Die dann jeweils gemessene Fluoreszenz ist jedoch gleicher Größenordnung (Abb. 19).

*

Registriert man die in den einzelnen Normalkurven jeweils gemessenen höchsten Normalwerte und vergleicht man diese mit den im Anschluß an eine bestimmte Testsubstanz jeweils registrierten niedrigsten Werten, so zeigt sich, daß letztere ausnahmslos und immer höher liegen (Abb. 20 - 22). Das Ergebnis der statistischen Signifikanzprüfung wird auf diese Weise ohne Rechenverfahren augenfällig ergänzt.

Abb. 19

Nach Injektion von Heparin(oid)en bzw. Marcumar bzw. Streptokinase werden bereits 5 Min. nach der Fluoreszein-Injektion im Kammerwasser Werte erreicht, die unter normalen Verhältnissen erst nach 14 - 16 Min. zu beobachten sind.

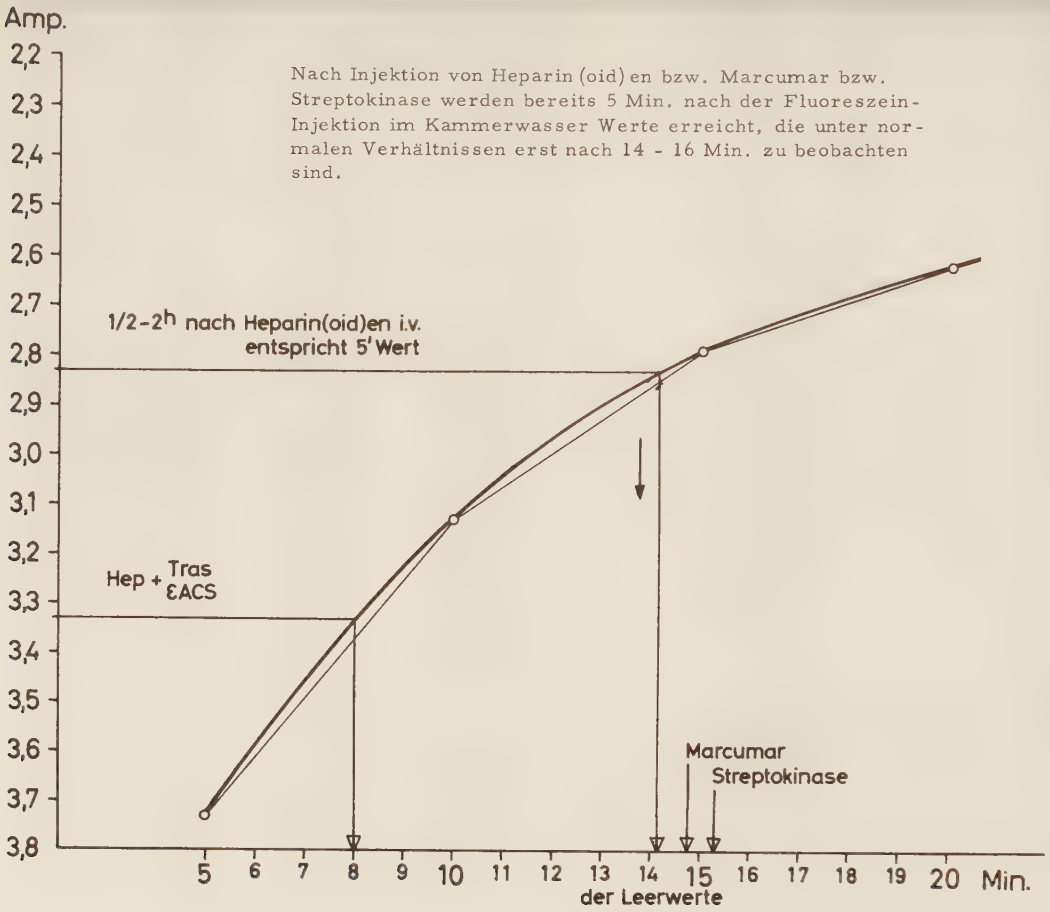


Abb. 20

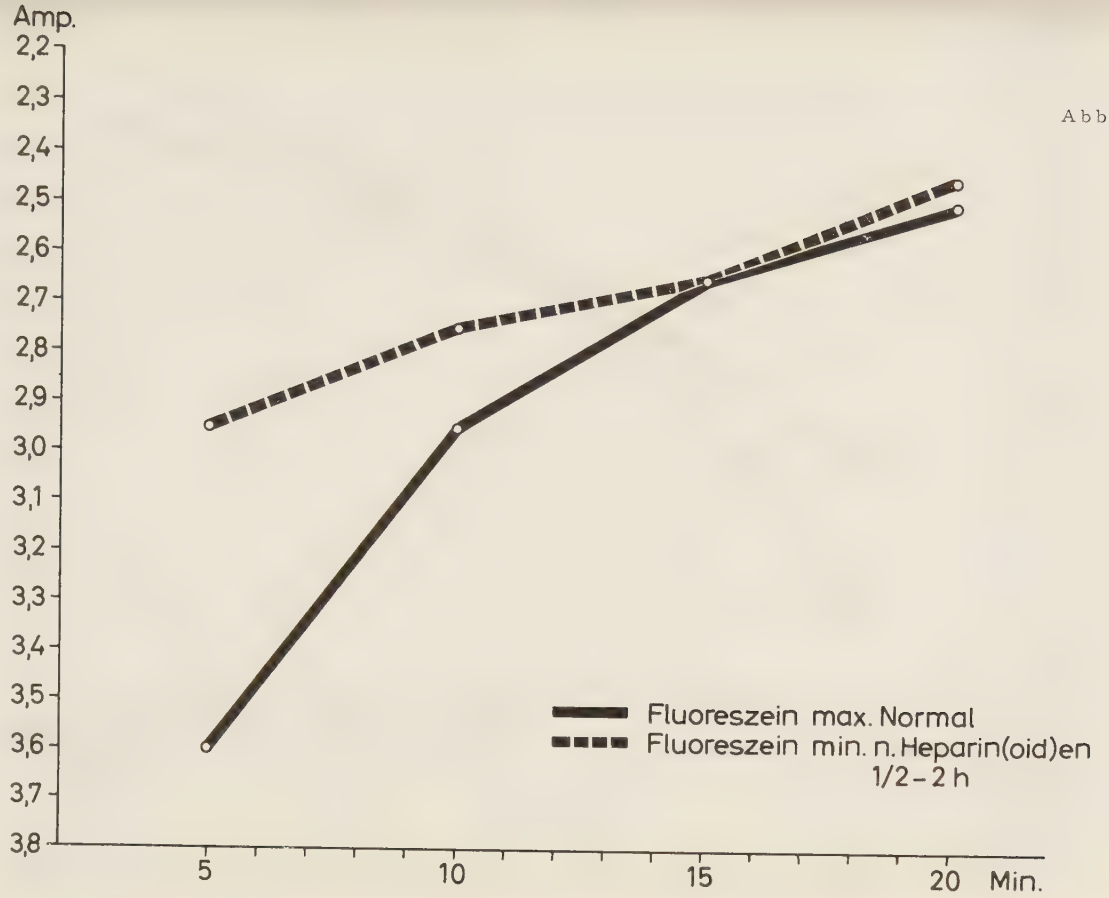

Amp.
2,2
2,3
2,4
2,5
2,6
2,7
2,8
2,9
3,0
3,1
3,2
3,3
3,4
3,5
3,6
3,7
3,8
5
10
15
20
Min.
Fluoreszein max. Normal
Fluoreszein min. n. Heparin(oid)en
1/2 – 2 h

Abb. 21

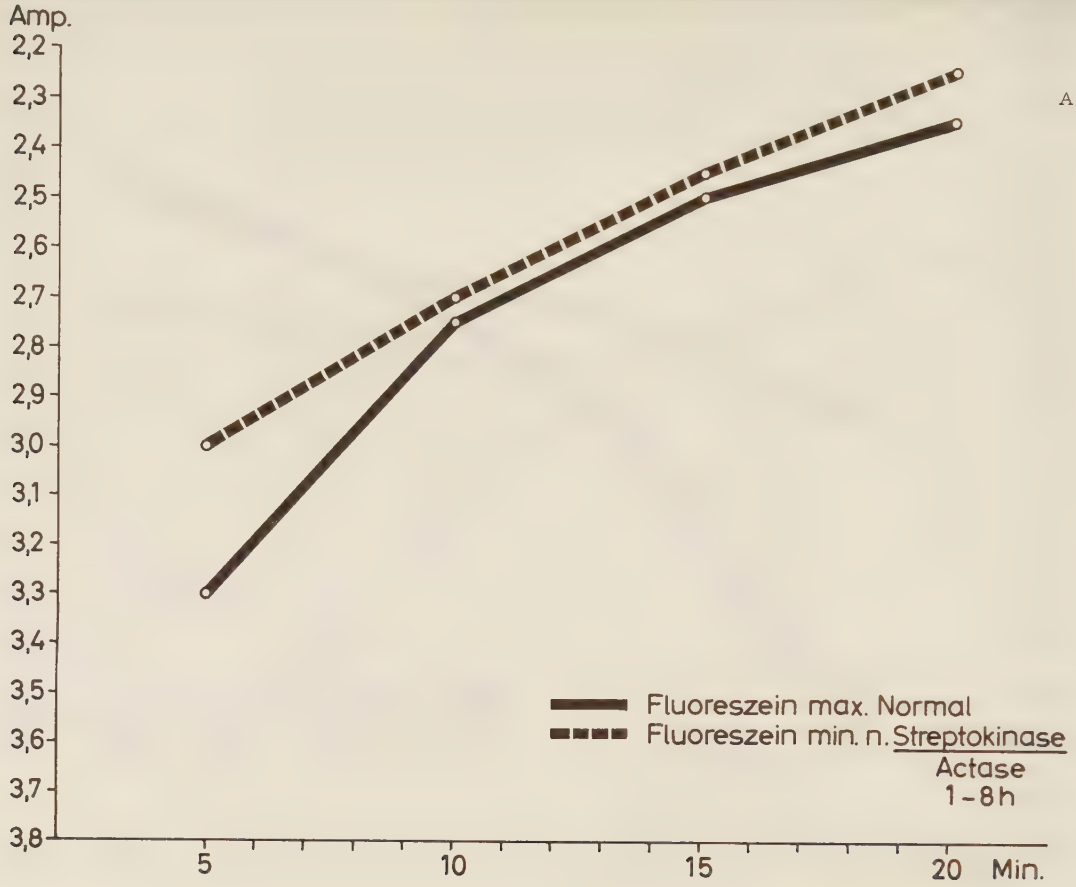
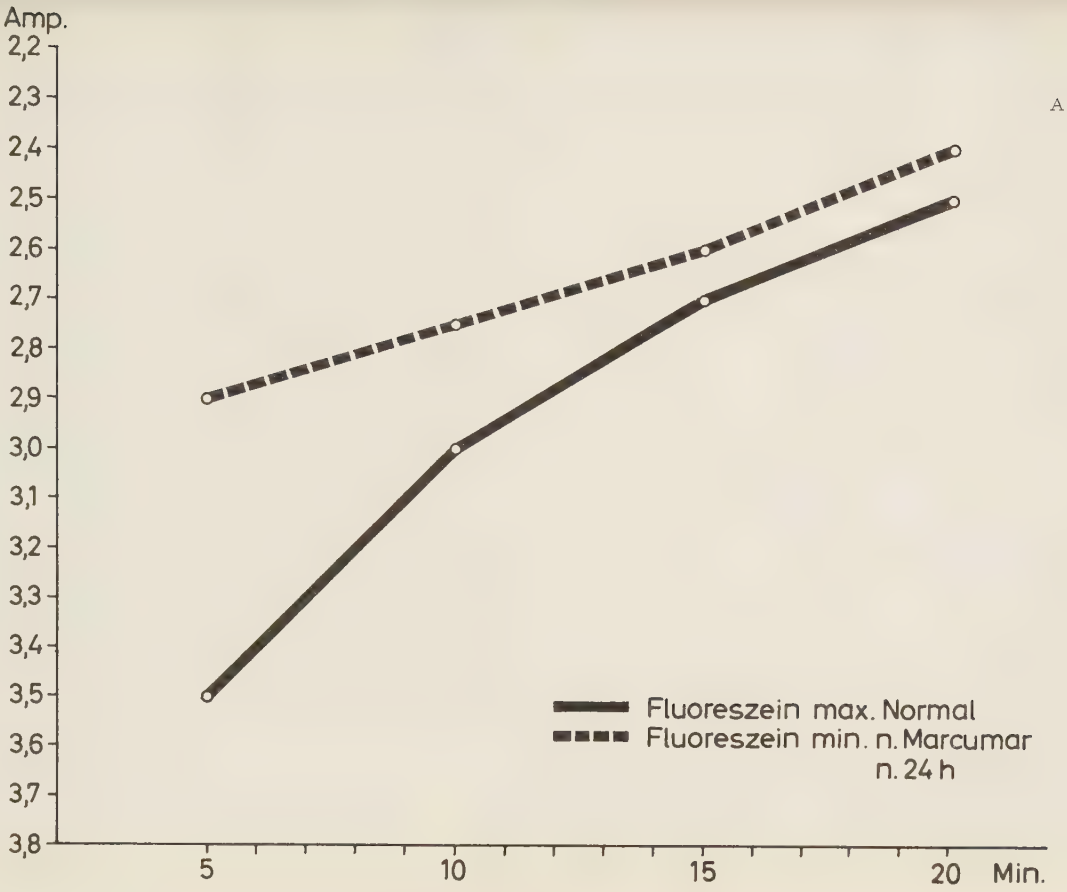

Amp.
2,2
2,3
2,4
2,5
2,6
2,7
2,8
2,9
3,0
3,1
3,2
3,3
3,4
3,5
3,6
3,7
3,8
5
10
15
20
Min.
Fluoreszein max. Normal
Fluoreszein min. n. Streptokinase
Actase
1-8h

Abb. 22


Amp.
2,2
2,3
2,4
2,5
2,6
2,7
2,8
2,9
3,0
3,1
3,2
3,3
3,4
3,5
3,6
3,7
3,8
5
10
15
20
Min.
Fluoreszein max. Normal
Fluoreszein min. n. Marcumar
n. 24 h

8. Zur Prüfung der Frage, ob durch die Testsubstanzen die Bindungskapazität von Plasma oder Serum für Fluoreszein geändert wird, wurde 1 ccm der Farbstofflösung mit 3 ccm Plasma oder Serum 1 Std. lang inkubiert, dann mit 1 ccm der Testsubstanz versetzt und dieser Ansatz (Tab. 3) anschließend 24 Std. im Kollidonschlauch gegen 20 ccm H_2O dialysiert. Die nach 24 Std. gemessene Fluoreszenz des Dialysats war in allen Ansätzen gleich, ohne Rücksich darauf, ob Plasma oder Serum verwendet worden war.

1 ccm	NaCl	EACS 40 %	Heparin 5 000	Streptokinase 5 000	Streptokinase 100 000
3 ccm	Plasma bzw. Serum				
1 ccm	Na - Fluoreszein 10 % 1 : 6 000				
Fluoreszenz im Dialysat	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5

Tabelle 4: 3 ccm Plasma oder Serum wurden mit 1 ccm Fluoreszein 1 Std. lang inkubiert, dann mit der Testsubstanz versetzt. Es handelte sich jeweils um 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung, 40 %ige Epsilon-Aminocapronsäure, 5 000 E Heparin, 5 000 E Streptokinase, 100 000 E Streptokinase. Die Fluoreszenz wurde genau wie bei den Tierversuchen gemessen, das Substrat befand sich in Reagenzgläsern von 9 mm lichter Weite.
In den Plasmaansätzen wurden jeweils 2,85 mA, in den Serumansätzen 2,80 mA gemessen, im Dialysat in allen Ansätzen 2,5 mA. Die Differenz im Plasma und Serum erklärt sich durch die verschiedene Trübung.

9. Für die Ansätze der Tabelle 4 waren jeweils die gleichen Werte abgelesen worden. Bereits hieraus ließ sich schließen, daß die geprüften Substanzen - EACS, Heparin und Streptokinase - keinen direkten Einfluß auf die Fluoreszenz haben. Zur Klärung der Frage, ob die geprüften Testsubstanzen direkt mit der Fluoreszenz interferieren, wurde eine weitere Versuchsreihe angesetzt.

Je 10 ccm einer wässrigen Na-Fluoreszeinlösung 10 %, 1 : 1,2 Millionen, wurden in 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung gelöst, 5 mg Marcumar, 5 000 E Heparin und 5 000 E Streptokinase zugesetzt. Zwischen der sofort und nach 1 Std. gemessenen Fluoreszenz in diesen Ansätzen und dem Leeransatz bestand keine Differenz.

D. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Der Applikation der untersuchten Testsubstanzen folgt eine für jede dieser Substanzen in typischer Weise begrenzte Periode (nach den auf S. 18 u. 20 angegebenen Kriterien) vermehrte Fluoreszeinausscheidung ins Kammerwasser des Kaninchens. In diesem Zusammenhang bedürfen zwei Fragen spezieller Erörterung:

1. Wie ist diese vermehrte Farbstoffausscheidung in das Kammerwasser des Auges als solche zu deuten?

2. Wie ist dieser Befund aus der Wirkung der gerinnungshemmenden bzw. fibrinolytischen Stoffe zu erklären?

Im Zusammenhang mit der Diskussion der Frage nach der Deutung der vermehrten Farbstoffausscheidung beschränken wir uns auf die Ausführung einiger weniger, aus unserer Sicht wesentlicher Punkte und verweisen im übrigen auf das einschlägige ophthalmologische Schrifttum, insbesondere die Arbeiten von Goldmann, Amsler und die Untersuchungen an der Universitäts-Augenklinik Tübingen (Hager).

Fluoreszein tritt als negativ geladener Farbstoff aus den Kapillaren der Iris in die Vorderkammer über (Gaerdertz, F.P.Fischer); in das praktisch eiweißfreie Kammerwasser strömt jedoch nur das freie, nicht an Bluteiweißkörper gebundene Fluoreszein ein (Seidel, de Haan u. Crefeld). Zwischen freiem Fluoreszein des Blutes und der Fluoreszein-Konzentration im Kammerwasser des Auges besteht ein Gefälle von 10^{1-2} (Goldmann), das beim Kaninchen jedoch nicht so ausgeprägt ist.

Da die Blutkammerwasserschranke im Bereich der Iris lediglich aus Kapillarwand besteht, werden sich auch Veränderungen der Permeabilität in diesem Bereich auf den Farbstoffübertritt in die Augenvorderkammer auswirken. Die jeweils gemessene Fluoreszeinkonzentration ist aber nicht nur von der Diffusion, sondern auch vom Farbstoffangebot, dem Durchflußvolumen, Farbstoffabtransport u.a.m. abhängig. Die hier speziell interessierenden Permeabilitätsverhältnisse dürften allerdings vornehmlich in die während der ersten Minuten gemessenen Werte eingehen. Unsere Ab-

bildungen zeigen deutlich die Divergenz der Kurven gerade während der ersten 10 Min. Später verlaufen sie mehr parallel, wobei diese "Parallelverschiebung" gegenüber der Normalkurve wesentlich durch den anfangs stark vermehrten Fluoreszein-Eintritt in das Kammerwasser bedingt sein dürfte.

Allerdings wird eine vermehrte Fluoreszeinkonzentration im Kammerwasser nur dann als durch vermehrte Durchlässigkeit mit bedingt gewertet werden dürfen, wenn

a) die Menge des diffusiblen Fluoreszeins durch das zu prüfende Medikament keine Veränderung erfährt, und

b) das zu prüfende Medikament die Fluoreszenz als solche nicht direkt beeinflußt. Auf diesen wesentlichen Gesichtspunkt haben Böck und Klingenberg hingewiesen.

Nach der in Tabelle 4 wiedergegebenen Versuchsanordnung kommt es durch die Testsubstanzen zu keiner Veränderung in der Verteilung des freien und gebundenen Fluoreszeins. Insbesondere haben weder Heparin- und Streptokinasezusatz, für welche auf Grund ihres fibrino(geno) tropen Wirkungsmechanismus am ehesten Veränderungen der Bindungskapazität der Eiweißkörper für Fluoreszein zu erwarten gewesen wäre, zu Differenzen geführt. Diese Beobachtung steht auch im Einklang mit der Feststellung von Goldmann, der im Serum und Plasma, also bei An- und Abwesenheit von Fibrin(ogen) praktisch gleiche Werte fand. Die in Tabelle 4 und S. 22 wiedergegebenen Versuche lassen somit

a) eine Beeinflussung des Fluoreszeinübertritts in das Kammerwasser infolge Änderung der Bindungskapazität des Plasmas als solcher durch die applizierten Pharmaka ausschließen, und

b) eine direkte Beeinflussung der Fluoreszenz durch die applizierten Stoffe nicht erkennen.

Damit dürfte ggf. vor allem die in den ersten 10 - 15 Min. gesteigerte Fluoreszein-Konzentration (s. unten) als Folge gesteigerter Durchlässigkeit im Bereich der Iris-Kapillarregion gedeutet werden.

Wir waren aus äußeren Gründen gezwungen, unsere Untersuchungen nach der von Amsler und Huber angegebenen Originalmethode durchzuführen, obgleich gegen das hier zur Anwendung kommende Nullpunkt-Prinzip Einwände erhoben und auf dem Vergleichsprinzip beruhende Modifikationen angegeben wurden (Goldmann, Hager).

Goldmann hat unter Hinweis auf Untersuchungen von Lummer und Pringhaus darauf hingewiesen, daß bei Änderung der Glühtemperatur des Lampenfadens durch den Rheostaten nicht nur die Intensität, sondern auch die Qualität der Strahlung in einer für die Erregung der Fluoreszenz wesentlichen Weise geändert wird. Diese Änderung der Fluoreszenz erregenden Strahlung ist quantitativ schwer zu erfassen. Vor allem leidet die Zuverlässigkeit der Werte bei hohen Fluoreszeinkonzentrationen.

Letztere Feststellung berührt unsere Aussagen weniger, da für diese im Zusammenhang mit der gegebenen Fragestellung die Messwerte der ersten 10 - 15 Minuten mit noch vergleichsweise geringeren Fluoreszein-Konzentrationen entscheidend sind. Im übrigen ist die Tatsache, daß auf diese Weise nicht die wahre Fluoreszeinkonzentration ermittelt wird, für unsere Aussage, daß vermehrt Fluoreszein ausgeschieden wird, ohne entscheidende Bedeutung. Die unwägbaren, für die Erregung der Fluoreszenz wichtigen Veränderungen der Lichtqualität gehen auch in die Vergleichsmessungen ein.

Die im Kammerwasser gemessenen Werte von 3,7 - 2,7 mA entsprechen bei Messungen in vitro (Abb. 23) einer Fluoreszeinverdünnung der Größenordnung von 1 : 1,2 - 1 : 0,3 Millionen. Die bei 2,7 mA gemessenen Fluoreszein-Konzentrationen entsprechen demnach etwa dem 4-fachen der bei 3,7 mA gemessenen.

Wir können nicht beurteilen, welche klinische Bedeutung der Messung der Fluoreszeinausscheidung ins Kammerwasser des Auges zukommt. In der Hand des Geübten erweist sich auch die wohl gröbere Methode von Amsler vor allem bei "Längsschnitt" - Untersuchungen als sehr leistungsfähig, sofern immer nur vom selben Untersucher gemessene Werte verglichen werden.

Die Registrierung der Fluoreszeinausscheidung in das Kammerwasser hat den großen Vorteil, daß die untersuchte Kapillarregion keiner Belastung ausgesetzt wird. Die bei anderen Methoden erforderliche "genormte" Belastung (Küchmeister, Landis) ist ihrerseits einmal wesentliche Fehlerquelle und kann vor allem aber die zu messenden pathologischen Veränderungen maskieren.

Mit der transvaskulären Passage (in unserem Falle der Blutkammerwasserschranke) eines feinstdispersen, nicht an Protein gebundenen Farbstoffes (in unserem Falle des Fluoreszeins) werden bereits geringfügige Abweichungen von der Eupermeabilität erfaßt.

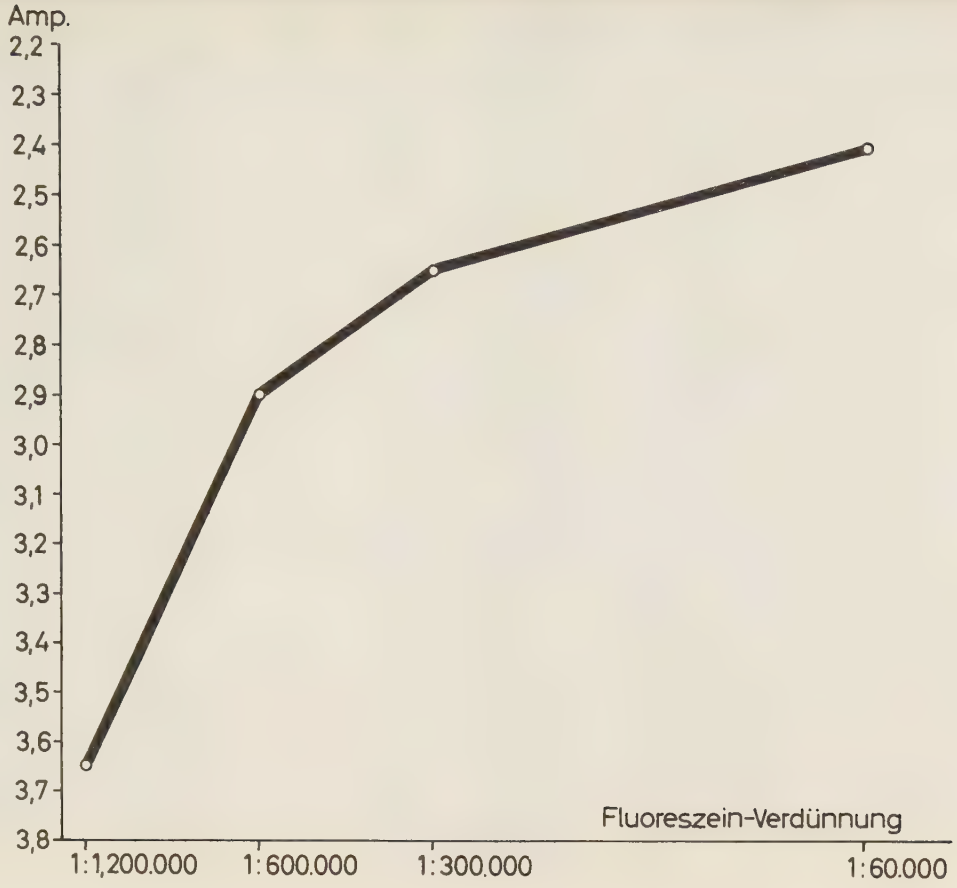

Amp.
2,2
2,3
2,4
2,5
2,6
2,7
2,8
2,9
3,0
3,1
3,2
3,3
3,4
3,5
3,6
3,7
3,8
Fluoreszein-Verdünnung
1:1,200.000
1:600.000
1:300.000
1:60.000

Abb. 23

Der Vorgang der Blutgerinnung ist ein fundamentaler, der Erhaltung von Art und Leben*) dienender Vorgang. Eine Störung der Blutgerinnung führt über die Störung der Fibrinbildung u.a. auch zu Störungen der Wundheilung (s. hierzu Dick u. Matis). Eine ebenso wesentliche Aufgabe des Gerinnungsvorganges besteht in der Aufrechterhaltung der Eupermeabilität. Hierfür ist eine ubiquitär, kontinuierlich ablaufende Form intravaskulärer Gerinnung, die sog. latente Gerinnung, wesentlich (s. hierzu Lasch).

> Endprodukt dieser "Mikrogerinnung" ist keine Fibrinfaser, sondern ein Fibrinfilm. Als Haupteinwand gegen diese Hypothese hat man den bislang fehlenden Nachweis eines Fibrinfilms geltend gemacht. An der Tatsache eines kontinuierlichen und gegenüber den anderen Bluteiweißkörpern gesteigerten Verbrauchs von Gerinnungsfaktoren als wesentlichem Indiz für kontinuierlich ablaufende Gerinnungsvorgänge ist jedoch nicht zu zweifeln. Bei der Koppelung von Gerinnung und Kreislauf (Lasch) entsteht in Wandnähe eine Zone erhöhter Gerinnungsneigung, und diese wirkt offenbar als funktioneller, sich morphologischem Nachweis entziehender "Film" (Matis, pers. Mitt.).

Wie auch bei der Makrogerinnung muß hier aber ein Überschießen des Gerinnungsvorganges vermieden werden. Dem Gerinnungs- (= fibrinoplastischem) Potential als der Summe aller gerinnungsfördernden und -hemmenden Faktoren steht ein fibrinolytisches Potential als Summe fibrinolysefördernder und -hemmender Faktoren gegenüber (Tabelle 5):

---

*) Mit steigender Differenzierung der lebenden Organismen nahm auch ihre Kompliziertheit zu, und so sehen wir, daß bei den Wirbeltieren und den Blütenpflanzen ein äußerst vielgestaltiges System von Schutzmaßnahmen vorgebildet ist, welches der Erhaltung von Art und Individuum dient. Beim Säugetier wird dieses System vor allem durch die Vorgänge der Antikörperbildung, der Blutgerinnung, der Entzündung und der Wundheilung repräsentiert (J. Kühnau).

Fibrinoplastisches Potential	Fibrinolytisches Potential
a) gerinnungsfördernde Faktoren	a' fibrinolysefördernde Faktoren
b) gerinnungshemmende Faktoren	b' fibrinolysehemmende Faktoren

Tabelle 5

Diese beiden Potentiale befinden sich in einem Gleichgewicht, welches den Erfordernissen der Blutstillung einerseits sowie der Aufrechterhaltung der Eupermeabilität andererseits genügen muß (z.B. Naegeli u. Matis).

Eine Störung dieses Gleichgewichts kann einmal zur "unmotivierten" Entstehung von Thrombosen (Dick) als Symptom der Thrombosekrankheit, zur Störung der Blutstillung und gesteigerten Blutungsbereitschaft bei Abweichungen von der Eupermeabilität führen.

Nach Tabelle 5 sind demnach $\binom{4}{2}$ Konstellationen, d.h. sechs Grundmöglichkeiten einer Störung dieses Gleichgewichtes denkbar. Im Rahmen unserer Untersuchungen wurden

a) gerinnungsfördernde Faktoren vermindert (durch Marcumar II, 4 b, S. 16);

b) gerinnungshemmende Faktoren vermehrt (durch Heparin(oid)e II a, b, S. 14);

a' fibrinolysefördernde Faktoren vermehrt (durch Streptokinase und Actase II, 3 a, b, c, S. 15).

Schließlich wurden noch die Antoagonisten zu b und b' nach Applikation der Protagonisten gegeben.

Zur Demonstration der isolierten Protaminsulfat- und Trasylol- bzw. Epsilon-Aminocapronsäure-Wirkung hätte es einer vorgängigen Lockerung der Blutkammerwasserschranke durch andere als die geprüften Testsubstan-

zen bedurft. Wir haben deshalb auf diese Versuche verzichtet*)

Unsere Versuche haben ergeben, daß die Störung des Gleichgewichts zwischen fibrinolytischem und fibrinoplastischem Potential durch

a) Eliminierung gerinnungsfördernder Faktoren,
b) Zufuhr gerinnungshemmender Faktoren,
c) Zufuhr fibrinolysefördernder Faktoren

zu einer vermehrten Ausscheidung von Fluoreszein ins Kammerwasser des Kaninchenauges - als Ausdruck des Abweichens von der Eupermeabilität - führt.

Allein die Untersuchungen, die nach Antikoagulantiengaben eine vermehrte transvaskuläre Proteinpassage nachweisen, (Neumayr u. Schmi Matis, Nelson u.a.m.) sprechen dafür, daß die Deutung der vermehrten Fluoreszeinausscheidung in den ersten 15 Min. als Folge vermehrter Durchlässigkeit, wie seinerzeit ja auch bereits von Hager eingeräumt, richtig ist.

Die klinisch gebräuchlichen Antagonisten der diese vermehrte Fluoreszeinausscheidung bewirkenden Körper verhüten bei rechtzeitiger Applikation erwartungsgemäß diese Abweichungen, offenbar dadurch, daß die Störung des Gleichgewichts zwischen fibrinoplastischem und fibrinolytischem Potential nicht zur Ausbildung kommt.

Liebaldt u. Mitarb. haben das Verhalten der Blut-Liquor- bzw. Blut-Hirnschranke unter gerinnungshemmenden und fibrinolytischen Maßnahmen untersucht.

Hierbei wurde zur Erfassung der Permeabilitätsverhältnisse der Austritt von Geigy-Blau in das Gewebe der Infundibularregion bzw. des Tuber cinereum registriert. Da es sich hierbei um einen feinstdispersen (z.T. an Albumine

---

*) Die Fibrinolyse-Antagonisten Trasylol und Epsilon-Aminocapronsäure erwiesen sich im Rahmen unserer Untersuchungen (II/7 a - c) auch als Heparin(oid) Antagonisten. Um die Möglichkeit auszuschließen, daß die Fibrinolyse-Antagonisten per se eine abdichtende Wirkung haben, wurde in späteren Versuchen geprüft (Matis), ob die Verhältnisse an der Blutkammerwasserschranke nach Marcumar-Gaben durch die Fibrinolyse-Antagonisten normalisiert werden können. Dies war jedoch nicht der Fall.

gebundenen) Farbstoff sowie um eine durch das Fehlen der Gliagrenzmembran für dyshorische Veränderungen sehr empfindliche Zone handelt, war zu erwarten, daß man auf diese Weise ebenfalls geringfügige, möglicherweise noch im Grenzbereich zur Norm liegende Befunde erfaßt.

Abb. 24 zeigt die Infundibularregion bzw. den Tuber cinereum nach Injektion von 100 mg Geigy-Blau unverändert. Injiziert man zwei Stunden nach Verabreichung von 3 mg Marcumar die gleiche Farbstoffmenge, so kommt es hier (Abb. 25) zu deutlicher Anfärbung. Es handelt sich hier um einen Früheffekt, der mit Veränderungen im Gerinnungsmuster sicher nichts zu tun hat.

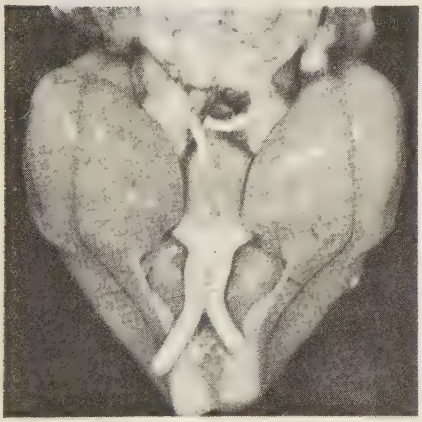


Abb. 24

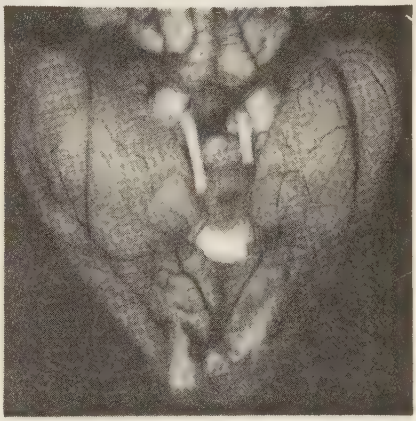


Abb. 25

5 Minuten nach Injektion von 1 800 E Liquemin (Abb. 26) sowie nach Injektion von 5 000 E Actase (Abb. 27) fand sich ebenfalls eine deutliche Verfärbung.

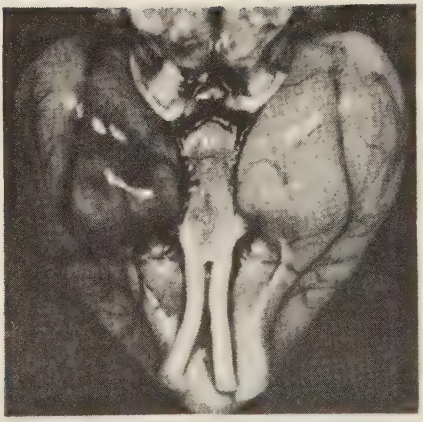


Abb. 26

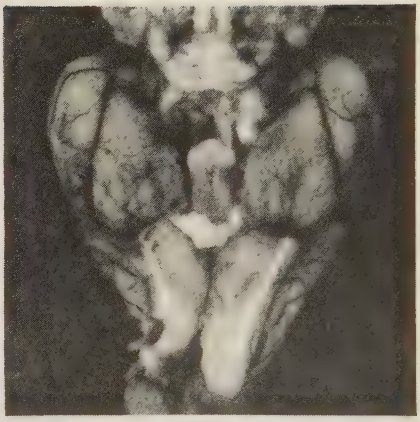


Abb. 27

Der vermehrten Anfärbbarkeit entsprachen auch histologisch faßbare, dyshorische Veränderungen in den ödemempfindlichen Regionen (Ammonshorn, Tuber, Hirnstamm, Kleinhirn) des ZNS. Auffällig war hierbei die besondere dyshorische Auswirkung des Heparins im Bereich des Ammonshorn gegenüber der diesbezüglichen Bevorzugung der Tuberregion durch Marcumar, Streptokinase, Actase.

Gerinnungshemmende und fibrinolytisch wirkende Stoffe können nach diesen Untersuchungen somit die Permeabilitätsverhältnisse qualitativ und topisch unterscheidbar beeinflussen.

Auch Feinheiten, wie der verschiedene Wirkungsmechanismus von Streptokinase und Streptokinase-aktiviertem Plasmin (s. hierzu auch Beller u. Nagel) ließen sich im Rahmen unserer Untersuchungen gut demonstrieren. Während Streptokinase in einem Zeit beanspruchenden Prozeß Plasminogen nach einer Injektion erst zu Plasmin aktivieren muß, entfaltet Plasmin sofort seine fibrinolytische Wirkung.

Injiziert man Streptokinase und unmittelbar anschließend Fluoreszein, so liegt der 5, 10 und 15-Minuten-Wert noch im Bereich der Norm, erst der 20 Minuten-Wert ist deutlich erhöht (Protokoll-Nr. 294, 299 vom 20.12.61, sowie Protokoll-Nr. 300 vom 19.12.61).

Injiziert man das Fluoreszein unmittelbar im Anschluß an Actase, so wird bereits der 5 Minuten-Wert deutlich erhöht (Protokoll-Nr. 291 und 293 vom 18.12.62, sowie Protokoll-Nr. 299 vom 8.2.62).

Somit spiegelt sich auch im Verhalten der Fluoreszeinausscheidung der nur wenige Minuten (!) beanspruchende Prozeß der Aktivierung nach Streptokinase-Injektion im Gegensatz zur Sofortwirkung der Actase wider.

Abb. 28 gibt einen Versuch beim Menschen wieder (Matis).

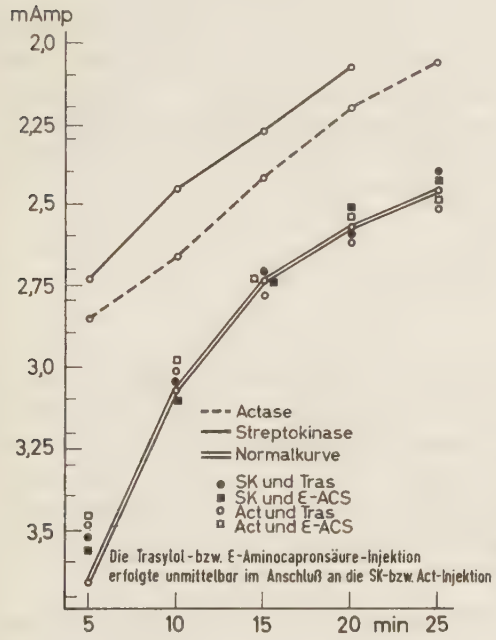


Abb. 28

Abb. 28 Fluoreszeininjektion ½—4 *Stunden nach* Injektion von Streptokinase + Tras bzw. ε-ACS und Actase + Tras bzw. ε-ACS

Auch hier zeigt sich eine deutlich vermehrte Fluoreszeinausscheidung nach Streptokinase-Infusion. Zum Zeitpunkt der Fluoreszein-Injektion war jedoch thrombelastographisch eine Fibrinolyse nicht (!) mehr nachweisbar.

Gerade diese Beobachtung belegt, daß die Eupermeabilität regulierenden Vorgänge an der Gefäßwand, d.h. das hier herrschende Gleichgewicht zwischen latenter Gerinnung und latenter Fibrinolyse bzw. eine Störung dieses Gleichgewichts im strömenden Blut nicht nachweisbar

zu sein brauchen.

Der unterschiedlichen Beeinflußbarkeit verschiedener Kapillarregionen durch verschiedene Permeabilitätsteste entspricht auch eine regional ganz verschiedene und, im wesentlichen bedingt durch die Koppelung von Gerinnungsneigung und Zirkulation (Lasch) wechselnde Gerinnungssituation (Matis u. Mitarb.).

Die in unseren Modellversuchen nachgewiesene permeabilitätsfördernde Wirkung der Heparinoide ist zum Teil (II, 7 a - c, S. 17) Folge einer fibrinolytischen Komponente dieser Körper. Eine solche ist von der Klinik her (Naegeli u. Matis, Halse) immer wieder postuliert und auch verschiedentlich nachgewiesen (z.B. Matis, Bauer, Rockstroh), jedoch trotz sorgfältiger experimenteller Untersuchungen (Sandritter u. Mitarb.) nie einhellig anerkannt worden. Der bekannte Einfluß des Molekulargewichts auf die gerinnungshemmende Wirkung der Heparin(oid)e wirkt sich auch auf die Periode der vermehrten Fluoreszeinausscheidung aus.

*

Die Bedeutung dieser durch die vorgelegten Untersuchungen nachgewiesenen Abweichungen von der Eupermeabilität ist allerdings nur nach praktisch klinischen Aspekten abzuschätzen. Die nunmehr bereits im dritten Jahrzehnt auf recht breiter Basis praktizierte Antikoagulantienbehandlung spricht dafür, daß anhand eines sehr empfindlichen Indikators gewonnene Befunde noch im Grenzbereich zur Norm liegenden Veränderungen entsprechen.

Daß aber eine auf diese und ähnliche Art feststellbare Permeabilitätserhöhung unter bestimmter Belastung eine Änderung der Kapillarresistenz und -fragilität bewirken kann, geht aus einer Reihe der zitierten Untersuchungen hervor. Über eine Beeinträchtigung der latenten Gerinnung und (damit der) viskösen Metamorphose der Thrombozyten durch gerinnungshemmende und fibrinolytische Maßnahmen wird eine Voraussetzung dafür geschaffen, daß die Durchlässigkeit der Gefäßwand für Flüssigkeit, Salze, Proteine und corpusculäre Elemente - bezüglich der Erythrurie sei auf die Untersuchungen von Riecke hingewiesen - gesteigert wird. Dieser Effekt wird umso deutlicher sein, je günstigere Bedingungen hierfür seitens der Gefäßwand gegeben sind. Mit der Gerinnungshemmung können sich bis dahin latente Kapillarschäden

("Kapillaranfälligkeit", Naegeli u. Matis) manifestieren.

Die hier beschriebenen Wirkungen gehen in die Wechselbeziehungen zwischen gerinnungshemmenden, fibrinolytischen und sonstigen therapeutischen Maßnahmen, in Summa in die Klinik der Thromboembolie-Bekämpfung, ein.

E. ZUSAMMENFASSUNG

1. Bei 20 Kaninchen wurde die Fluoreszeinausscheidung ins Kammerwasser ohne und nach vorhergehender Injektion von gerinnungshemmenden (Heparine, Pentosane) und fibrinolytisch (Streptokinase, streptokinase-aktiviertes Plasmin) wirkenden Stoffen untersucht. - Bei 5 Kaninchen wurde der Einfluß von Cumarin und eines seiner dicumarol-analog wirkenden Derivate untersucht.

2. Die beim Kaninchen nach 5 bis 20 Min. gemessenen Leer- bzw. Normalwerte liegen auf einer charakteristischen Kurve, im doppelt logarithmischen System auf einer Geraden.

3. Nach Heparin(oid)gaben ist die Fluoreszeinausscheidung am stärksten, wenn der Farbstoff 1/2 bis 2 Std. nach diesen Körpern injiziert wird.

Mit abnehmendem Molekulargewicht verkürzt sich die Periode der vermehrten Fluoreszeinausscheidung.

4. Fibrinolytika führen innerhalb der ersten 8 Stunden nach der Injektion zu einer vermehrten Farbstoffausscheidung. Der verschiedenen Wirkungsweise von Actase und Streptase entsprechen charakteristische Unterschiede in der Fluoreszeinausscheidung.

5. Die für das dicumarol-analog wirkende Marcumar erhobenen Befunde zeigen, daß das Maximum der Fluoreszeinausscheidung ins Kammerwasser dann erreicht wird, wenn der Farbstoff 24 Std. nach intravenöser Injektion des Präparates injiziert wurde; die Ausscheidung ist aber bereits nach 12 Std. vermehrt. Das gerinnungsinaktive Cumarin hingegen zeigte keine Wirkung auf die Farbstoffausscheidung.

6. Die Wirkung der Heparin(oid)e auf die Farbstoffausscheidung wird durch den Heparin(oid)-Antagonisten Protaminsulfat aufgehoben -

sofern die Protaminsulfat-Injektion unmittelbar vor der Heparin(oid)-Injektion erfolgt.

7. Die Wirkung der Fibrinolytika auf die Farbstoffausscheidung wird durch anschließende Injektion von Fibrinolysehemmern aufgehoben.

8. Fibrinolysehemmer vermögen die Wirkung von Heparin(oid)en auf die Farbstoffausscheidung teilweise zu hemmen. Sie ist signifikant geringer als nach einer Heparin(oid)-Injektion allein.

9. Die zeitliche Begrenzung der Periode vermehrter Fluoreszeinausscheidung nach Applikation der verschiedenen Testsubstanzen ist verschieden. Auch das Maximum der Fluoreszeinausscheidung wird zu verschiedenem Zeitpunkt erreicht. Die dann jeweils gemessene Fluoreszenz ist jedoch gleicher Größenordnung.

10. Registriert man die in den einzelnen Normalkurven jeweils gemessenen höchsten Normalwerte und vergleicht man diese mit den im Anschluß an eine bestimmte Testsubstanz jeweils registrierten niedrigsten Werte, so zeigt sich, daß letztere ausnahmslos und immer höher liegen.

11. Diskussion von einigen methodischen Fragen; die während der ersten 15 Min. vermehrte Fluoreszeinausscheidung ins Kammerwasser des Kaninchenauges wird als wesentlich durch eine Zunahme der Permeabilität, d.h. Lockerung der Blutkammerwasserschranke angesehen.

12. Das auf diese Weise - anhang eines höchst empfindlichen Indikators - registrierte Abweichen von der Eupermeabilität wird als Folge einer Störung des Gleichgewichts zwischen latenter Gerinnung und latenter Fibrinolyse aufgefaßt. Diese Störung wird an der Grenzschicht Gefäßinhalt /Gefäßwand wirksam, ohne daß sie im strömenden Blute nachweisbar zu sein braucht.

F. LITERATUR

(1) Abrahams, D.G. u. Sh. Howarth: Brit. Heart J. 12 : 429 (1950)

(2) Aeissen, K.: Dissertation Tübingen, 1953

(3) Ahlquist, R.: J. Amer. pharm. Ass. 39 : 370 (1950)

(4) Amsler, M. u. A. Huber: Ophthalmologica 111 : 155 (1947)

(5) Amsler, M., A. Huber u. F. Verrey: Schweiz. med. Wschr. 77 : 1321 (1947)

(6) Beller, F.K. u. W. Nagel: Med. Welt 1960 : 1863 u. 1928

(7) Bingham, J.B., O.O. Meyer u. F.J. Pohle: Amer. J. med. Sci. 202 : 563 (1941)

(8) Böck, J. u. H. Klingenberg: A.v. Graefes Arch. Ophthal. 152 : 514 (1952)

(9) Castro, C.M. u. G. Stritzler: Angiology 6 : 441 (1955)

(10) Deutsch, E. u. E.F. Hueber: Wien. klin. Wschr. 62 : 277 (1950)

(11) Deutsch, E. u. H. Frischauf: Klin. Med. 6 : 385 (1951)

(12) Dick, W.: Monats. k. ärztl. Fortb. 9 : 109 (1959)

(13) Dick, W. u. P. Matis: Proc. Eighth Congr. of the European Society of Haemat. S. Karger, Basel, 1962, Nr. 349

(14) Fischer, F.P.: Arch. Augenheilk. 100/101 : 480 (1929) und 103 : 554 (1930)

(15) Gaedertz, A. u. A. v. Wittgenstein: A.v. Graefes Arch. Ophthal. 119 : 296 (1927)

(16) Gilbert, N.C. u. L.A. Nalefski: J. Lab. clin. Med. 34 : 797 (1945)

(17) Gilbert, N.C., R.A. Trump u. de Takats, G.: J. Amer. med. Ass. 124 : 736 (1944)

(18) Goldmann, H.: Ophthalmologica 119 : 2 (1950)

(19) de Haan, J. u. S. van Creveld: Biochem. Z. 124 : 172 (1921)

(20) Hager, H.: Klin. Mbl. Augenheilk. 119 : 81 (1951) und 120 : 510 (1952)

(21) Halse, Th.: Med. Welt 1960 : 1662

(22) Hockerts, Th. u. G. Mühlke: Cardiologica (Basel 26 : 34 (1955)

(23) Jürgens, R.: Z. Vitaminforsch. 19 : 342 (1948)

(24) Küchmeister, H.:

(25) Kühnau, J.: Langenbecks Arch. klin. Chir. 301 : 32 (1962)

(26) Kuschinsky, G. u. H. Ludewig: Arch. exp. Path. Pharm. 210 : 404 (1950)

(27) Lakin, K.M.: In: Langzeitbehandlung mit Antikoagulantien. VI. Hamburger Sympos. F.K. Schattauer, Stuttgart, 1964

(28) Landis, Jonas, Angevine u. Erb: J. clin. Invest. 2 : 717 (1932)

(29) Lasch, H.G.: Verh. dtsch. Ges. Kreisl.Forsch. 1963, S. 41

(30) Lasch, H.G.: u. L. Róka: Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 294 : 30 (1953)

(31) Lasch, H.G., K. Mechelke u. H.H. Sessner: In: (45)

(32) Liebaldt, G., P. Matis, W. Nagel: Thrombos. Diathes. heamorrh. (Stuttg.) 6 : 386 (1961)

(33) Lummer u. Pringsheim: zit. nach Goldmann (18)

(34) Marx, R.: In: (27)

(35) Matis, P.: Deutsch. med. Wschr. 74 : 1576 (1949)

(36) Matis, P.: J. int. Chir. 12 : 281 (1951)

(37) Matis, P.: Ärztl. Forsch. 7 : I/298 (1953)

(38) Matis, P.: Arzneimittel-Forsch. 3 : 613 (1953)

(39) Matis, P.: Thrombose u. Embolie, B. Schwabe, Basel, 1955, S. 853

(40) Matis, P.: Fibrinolyse und Vasoaktivität. Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.), Suppl. 7, S. 87, 1964

(41) Matis, P., K.H. Bauer u. Ch. Rockstroh: Med. Welt 1950 : 1520

(42) Matis, P. u. H. Hager: Z. ges. exp. Med. 118 : 131 (1951)

(43) Matis, P., W. Mayer u. W. Nagel: Med. Welt 1961 : 1891

(44) Naegeli, Th. u. P. Matis: In: (45), S. 261

(45) Naegeli, Th., P. Matis, R. Gross, H. Runge u. H. W. Sachs: Die thromboembolischen Erkrankungen. Ein kurzes Handbuch. 2. Aufl., F. K. Schattauer, 1960

(46) Nelson, Th. E., E. Castronova u. C. Hyman: Circulat. Res. 4 : 308 (1956)

(47) Neumayr, A. u. J. Schmid: Schweiz. med. Wschr. 78 : 616 (1948)

(48) Riecke, G.: Medizinische 1952 : 178

(49) Ross-Kübler, E.: Dissertation Zürich, 1960

(50) Sandritter, W. u. H. D. Bergerhof: Frankf. Z. Path. 65 : 127 (1954)

(51) Sandritter, W., H. D. Bergerhof u. R. Krocker: Frankf. Z. Path. 65 : 342 (1954)

(52) Sandritter, W., M. Huppert u. G. Schlüter: Klin. Wschr. 36 : 651 (1958)

(53) Sandritter, W., G. Schlüter u. G. Köppel: Med. Welt 1964 : 1732

(54) Seidel, E.: A. v. Graefes Arch. Ophthal. 95 : 63 (1918) und 104 : 357 (1921)

(55) Schmid, A.: Dissertation Tübingen, 1952

(56) Thies, H.: Münch. med. Wschr. 95 : 584 (1953)

(57) Thies, H.: Bruns' Beitr. klin. Chir. 187 : 191 (1953)

(58) Wakim, K. G. u. W. D. Gatsch: Surg. Gynec. Obstet. 76 : 655 (1943)

(59) Wakim, K. G., K. K. Chen u. W. D. Gatsch: Surg. Gynec. Obstet. 76 : 323 (1947)

(60) Widmer, A.: Dissertation Zürich, 1950

(61) Winterstein, A.: Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 2 : 428 (1958)

(62) Winterstein, A.: Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 2 : 546 (1958)

(63) Witte, S.: Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 2 : 366 (1958)

ANHANG

(I - XVIII)

Versuchs-Protokoll
Tier Nr. 291

Datum:	Versuchsbed.	Fluoreszeinausscheidung nach				Bemerkungen:
		5'	10'	15'	20'	
25.10.61	Normal	3.8	3.1	2.8	2.65	2.800 g
15.11.61	Normal	3.75	3.15	2.85	2.65	
12.12.61	5 000 E Streptok. nach 2 Std. Fl.	2.7	2.5	2.3	2.15	
19.12.61	Normal	3.75	3.0	2.7	2.55	
10. 1.62	5 000 E Streptok. nach 16 Std. Fl.	3.75	3.1	2.8	2.6	
29. 1.62	Normal	3.7	2.95	2.65	2.5	3.000 g
18. 2.62	5 000 E Aktase sof.danach Fl.	2.85	2.7	2.45	2.25	
3. 3.62	5 000 E Aktase nach 12 Std. Fl.	3.7	3.1	2.8	2.65	
10. 3.62	Normal	3.5	3.15	2.8	2.65	3.100 g
8. 4.62	5 000 E Streptok. + 5 000 E Trasylol nach 2 Std. Fl.	3.55	3.1	2.7	2.6	
17. 5.62	Normal	3.3	2.75	2.6	2.45	

Versuchs-Protokoll
Tier Nr. 293

Datum:	Versuchsbed.	Fluoreszeinausscheidung nach				Bemerkungen:
		5'	10'	15'	20'	
24.10.61	Normal	3.8	3.1	2.7	2.55	2.800 g
11.11.61	Normal	3.75	3.05	2.75	2.6	
5.12.61	5 000 E Streptok. nach 2 Std. Fl.	2.8	2.5	2.3	2.1	
19.12.61	Normal	3.8	3.05	2.75	2.6	
1. 1.62	5 000 E Streptok. nach 4 Std. Fl.	2.7	2.45	2.25	2.05	
28. 1.62	Normal	3.75	3.1	2.05	2.6	2.950 g
18. 2.62	5 000 E Aktase sof. danach Fl.	2.9	2.75	2.5	2.3	
3. 3.62	5 000 E Aktase nach 10 Std. Fl.	3.05	2.8	2.7	2.4	
10. 3.62	Normal	3.55	3.1	2.75	2.5	3.000 g
15. 4.62	5 000 E Streptok. + 3 ml EACS nach 4 Std. Fl.	3.65	3.1	2.75	2.5	
16. 5.62	Normal	3.3	2.8	2.6	2.4	

Versuchs-Protokoll
Tier Nr. 294

Datum:	Versuchsbed.	Fluoreszeinausscheidung nach				Bemerkungen:
		5'	10'	15'	20'	
25.10.61	Normal	3.7	3.15	2.8	2.6	2.600 g
11.11.61	Normal	3.75	3.1	2.75	2.55	
20.12.61	5 000 E Streptok. sof.danach Fl.	3.7	3.5	2.55	2.35	
13.12.61	Normal	3.8	3.2	2.75	2.6	
5.12.61	5 000 E Streptok. nach 1 Std. Fl.	2.8	2.5	2.35	2.1	
3. 1.62	5 000 E Streptok. nach 8 Std. Fl.	2.7	2.45	2.25	2.05	
28. 1.62	Normal	3.7	3.05	2.75	2.45	2.900 g
18. 2.62	5 000 E Aktase nach 1 Std. Fl.	2.95	2.7	2.35	2.2	
2. 3.62	5 000 E Aktase nach 1/2 Std.Fl.	2.85	2.65	2.4	2.2	
10. 3.62	Normal	3.5	3.05	2.75	2.5	3.100 g
8. 4.62	5 000 E Streptok. sof.danach 5 000 E Trasylol, nach 1 Std. Fl.	3.45	2.95	2.7	2.55	
16. 5.62	Normal	3.4	2.8	2.65	2.5	

Versuchs-Protokoll
Tier Nr. 299

Datum:	Versuchsbed.	Fluoreszeinausscheidung nach				Bemerkungen:
		5'	10'	15'	20'	
9.11.61	Normal	3.65	3.1	2.7	2.55	2.800 g
15.11.61	Normal	3.7	3.15	2.7	2.6	
28.11.61	5 000 E Streptok. nach 1/2 Std.Fl.	2.8	2.45	2.3	2.05	
13.12.61	Normal	3.8	3.2	2.75	2.55	
20.12.61	5 000 E Streptok. sof.danach Fl.	3.8	3.1	2.8	2.3	
3. 1.62	5 000 E Streptok. nach 8 Std. Fl.	2.65	2.4	2.15	2.0	
28. 1.62	Normal	3.75	2.95	2.75	2.55	3.000 g
8. 2.62	5 000 E Aktase sof.danach Fl.	2.8	2.7	2.45	2.35	
18. 2.62	5 000 E Aktase nach 2 Std.Fl.	3.0	2.7	2.45	2.2	
10. 3.62	Normal	3.6	3.0	2.75	2.5	3.150 g
8. 4.62	5 000 E Streptok. sof.danach 5 000 E Trasylol nach 1/2 Std.Fl.	3.55	3.1	2.75	2.6	
17. 5.62	Normal	3.4	2.85	2.6	2.45	

Versuchs-Protokoll
Tier Nr. 300

Datum:	Versuchsbed.	Fluoreszeinausscheidung nach				Bemerkungen:
		5'	10'	15'	20'	
24.10.61	Normal	3.8	2.9	2.75	2.55	2.900 g
9.11.61	Normal	3.75	2.95	2.7	2.55	
19.12.61	5 000 E Streptok. sof.danach Fl.	3.7	3.05	2.7	2.45	
25.11.61	5 000 E Streptok. nach 1/2 Std.Fl.	2.8	2.5	2.25	2.05	
13.12.61	Normal	3.6	3.05	2.75	2.5	
1. 1.62	5 000 E Streptok. nach 4 Std.Fl.	2.65	2.4	2.2	2.0	
28. 1.62	Normal	3.7	3.1	2.7	2.55	3.100 g
18. 2.62	5 000 E Aktase nach 1/2 Std.Fl.	2.8	2.6	2.45	2.15	
2. 3.62	5 000 E Aktase nach 1/2 Std.Fl.	3.65	3.05	2.7	2.6	
10. 3.62	Normal	3.6	3.0	2.75	2.5	3.200 g
15. 4.62	5 000 E Streptok. + 3 ml EACS nach 1 Std.Fl.	3.45	3.1	2.7	2.55	
16. 5.62	Normal	3.35	2.75	2.5	2.35	

Die Normalwerte am 16.5.62 liegen höher als am 10.3., 18.1. etc. Die niedrigen Werte am 15.4. erhalten dadurch zwar besonderes Gewicht, die Versuche wurden jedoch abgebrochen. Durch die Einbeziehung dieser hohen "Normalwerte" in die statistische Berechnung wird die Signifikanz-Aussage eher zuverlässiger.

Versuchs-Protokoll
Tier Nr. 403

Datum:	Versuchsbed.	Fluoreszeinausscheidung nach				Bemerkungen:
		5'	10'	15'	20'	
1. 4.62	Normal	3.7	3.05	2.75	2.5	2.800 g
8. 4.62	Normal	3.75	2.95	2.65	2.5	
4. 6.62	0,5 ml Hep.Vitr. nach 1/2 Std.Fl.	2.9	2.7	2.5	2.4	
7. 6.62	Normal	3.7	3.15	2.8	2.7	
10. 6.62	0,5 ml Hep.Vitr. nach 2 Std.Fl.	2.85	2.7	2.65	2.4	
13. 6.62	Normal	3.8	3.2	2.8	2.65	
16. 6.62	0,5 ml Hep.Vitr. + 3 ml EACS nach 1/2 Std.Fl.	3.4	2.9	2.5	2.5	
20. 6.62	0,5 ml Hep.Vitr. + 3 ml EACS nach 2 Std.Fl.	3.4	2.9	2.75	2.5	
25. 6.62	0,5 ml Hep.Vitr. nach 12 Std.Fl.	3.2	2.85	2.65	2.5	
30. 6.62	0,5 ml Hep.Vitr. nach 1' 1,5 ml Protamin nach 1/2 Std.Fl.	2.85	2.75	2.5	2.4	

(Fortsetzung)

Datum:	Versuchsbed.	Fluoreszeinausscheidung nach				Bemerkungen:
		5'	10'	15'	20'	
7. 7.62	0,5 ml Hep.Vitr. + 5 000 E Trasylol nach 1 Std.Fl.	3.35	2.9	2.65	2.5	
13. 7.62	0,5 ml Hep.Vitr. + 5 000 E Trasylol nach 2 Std.Fl.	3.35	2.8	2.65	2.5	
11. 8.62	Normal	3.7	3.35	2.9	2.55	3.150 g
18. 8.62	1.5 mg Protamin nach 1/2 Std.Fl.	3.6	3.15	2.8	2.65	
7.10.62	1,5 ml Protamin nach 1' 0,5 ml Hep.Vitr., nach 1/2 Std.	3.6	3.0	2.75	2.6	
21.10.62	Protamin + Hep. Vitr. zusammen - nach 1/2 Std.Fl.	3.6	3.1	2.85	2.65	

Versuchs-Protokoll
Tier Nr. 404

Datum:	Versuchsbed.	Fluoreszeinausscheidung nach				Bemerkungen:
		5'	10'	15'	20'	
1. 4.62	Normal	3.8	3.05	2.7	2.55	3.400 g
8. 4.62	Normal	3.8	3.1	2.75	2.6	
4. 6.62	0,3 ml Pentosan 4 - 5 000 nach 1/2 Std.Fl.	2.85	2.6	2.45	2.3	
7. 6.62	Normal	3.6	3.0	2.75	2.6	
10. 6.62	0,3 ml Pentosan 4 - 5 000 nach 2 Std. Fl.	2.8	2.65	2.45	2.3	
13. 6.62	Normal	3.8	3.2	2.85	2.6	
21. 6.62	0,3 ml Pentosan 4 - 5 000 nach 12 Std. Fl.	3.25	2.8	2.7	2.5	
11. 8.62	Normal	3.75	3.35	2.95	2.7	3.600 g
7.10.62	1,5 mg Marcumar nach 6 Std. Fl.	3.65	3.1	2.8	2.6	
21.10.62	1,5 mg Marcumar nach 24 Std. Fl.	2.9	2.75	2.6	2.4	
28.10.62	1,5 mg Marcumar nach 12 Std. Fl.	3.2	2.9	2.7	2.5	
21. 6.63	Normal	3.7	3.3	2.95	2.7	

(Fortsetzung)

Datum:	Versuchsbed.	Fluoreszeinausscheidung nach				Bemerkungen:
		5'	10'	15'	20'	
1. 7.63	Normal	3.65	3.2	2.9	2.65	
24. 7.63	Cumarin 5 ml Ges.L. nach 12 Std. Fl.	3.75	3.1	2.8	2.65	
30. 7.63	Cumarin 5 ml Ges.L. nach 24 Std. Fl.	3.7	3.25	2.9	2.7	
4. 8.63	Cumarin 5 ml Ges.L. nach 6 Std. Fl.	3.5	3.2	2.8	2.65	
18. 8.63	Normal	3.75	3.3	2.95	2.7	

Versuchs-Protokoll
Tier Nr. 405

Datum:	Versuchsbed.	Fluoreszeinausscheidung nach				Bemerkungen
		5'	10'	15'	20'	
1. 4.62	Normal	3.75	3.1	2.8	2.65	3.550 g
8. 4.62	Normal	3.65	3.1	2.8	2.65	
4. 6.62	Pentosan 1 ml 1500 = 0,4 ml SP-54 nach 1/2 Std. Fl.	2.85	2,65	2,4	2,3	
7. 6.62	Normal	3.8	3.5	2.8	2.6	
10. 6.62	1 ml Pentosan 1500 = 0,4 ml SP-54 nach 2 Std. Fl.	2.85	2.7	2.5	2.45	
13. 6.62	Normal	3.6	3.0	2.85	2.7	
30. 6.62	1 ml Pentosan 1500 = 0,4 ml SP-54 nach 6 Std. Fl.	2.75	2.6	2.5	2.35	
14. 7.62	1 ml Pentosan 1500 Mol + 3 ml EACS nach 2 Std. Fl.	3.35	2.9	2.7	2.5	
12. 8.62	Normal	3.65	3.2	2.85	2.65	3.750 g
18. 8.62	1 ml Pentosan 1500 nach 12 Std. Fl.	3.7	3.25	2.9	2.75	
25. 8.62	1 ml Pentosan 1500 Mol. + 5000 E Trasylol, nach 2 Std. Fl.	3.35	2.8	2.75	2.5	

(Fortsetzung)

Datum:	Versuchsbed.	Fluoreszeinausscheidung nach 5'	10'	15'	20'	Bemerkungen:
7.10.62	1,5 mg Marcumar nach 12 Std. Fl.	3.25	2.85	2.65	2.45	
21.10.62	1.5 mg Marcumar nach 24 Std. Fl.	2.85	2.7	2.55	2.4	
28.10.62	1.5 mg Marcumar nach 6 Std. Fl.	3.7	3.15	2.8	2.65	
21. 6.63	Normal	3.55	3.2	2.85	2.65	
1. 7.63	Normal	3.65	3.2	2.9	2.7	
18. 7.63	Cumarin 5 ml Ges.L. nach 6 Std. Fl.	3.5	3.15	2.85	2.65	
24. 7.63	Cumarin 5 ml Ges.L. nach 12 Std. Fl.	3.6	3.15	2.8	2.65	
30. 7.63	Cumarin 5 ml Ges.L. nach 24 Std. Fl.	3.6	3.2	2.85	2.65	
4. 8.63	Cumarin 5 ml Ges.L. nach 6 Std. Fl.	3.65	3.15	2.8	2.65	
8. 8.63	Normal	3.6	3.25	2.9	2.7	
12. 8.63	1.5 mg Marcumar nach 12 Std. Fl.	3.5	3.2	2.85	2.6	
18. 8.63	Normal	3.7	3.25	2.9	2.75	

Versuchs-Protokoll
Tier Nr. 406

Datum:	Versuchsbed.	Fluoreszeinausscheidung nach 5'	10'	15'	20'	Bemerkungen:
1. 4.62	Normal	3.85	2.95	2.75	2.5	3.500 g
8. 4.62	Normal	3.75	3.0	2.7	2.55	
3. 6.62	0,5 ml Hep.Vitr. nach 1/2 Std. Fl.	2.85	2.55	2.4	2.35	
7. 6.62	Normal	3.75	3.1	2.8	2.65	
11. 6.62	0,5 ml Hep.Vitr. nach 2 Std. Fl.	2.95	2.7	2.6	2.45	
14. 6.62	Normal	3.6	3.0	2.7	2.6	
17. 6.62	0,5 ml Hep.Vitr. + 3 ml EACS nach 2 Std. Fl.	3.35	2.9	2.7	2.55	
20. 6.62	0,5 ml Hep.Vitr. + 3 ml EACS nach 1/2 Std.Fl.	3.4	2.95	2.7	2.55	
24. 6.62	0,5 ml Hep.Vitr. nach 12 Std. Fl.	3.25	2.8	2.6	2.45	
30. 6.62	0,5 ml Hep.Vitr. nach 1' 1,5 ml Protamin nach 2 Std. Fl.	2.85	2.7	2.5	2.45	
7. 7.62	0,5 ml Hep.Vitr. + 5 000 E Trasylol nach 1/2 Std.Fl.	3.2	2.8	2.6	2.45	

(Fortsetzung)

Datum:	Versuchsbed.	Fluoreszeinausscheidung nach				Bemerkungen:
		5'	10'	15'	20'	
13. 7.62	0,5 ml Hep.Vitr. + 5 000 E Trasylol nach 2 Std. Fl.	3.3	2.85	2.6	2.45	
12. 8.62	Normal	3.7	3.25	2.9	2.75	3.600 g
18. 8.62	1,5 ml Protamin nach 2 Std. Fl.	3.7	3.2	2.85	2.65	
7.10.62	1,5 ml Protamin nach 1' 0,5 ml Hep. nach 2 Std. Fl.	3.7	3.1	2.8	2.65	
21.10.62	Prot. u. Heparin zusammen nach 2 Std. Fl.	Hase nach 1/2 Std. tot				

Versuchs-Protokoll
Tier Nr. 407

Datum:	Versuchsbed.	Fluoreszeinausscheidung nach 5'	10'	15'	20'	Bemerkungen:
1. 4.62	Normal	3.85	3.2	2.8	2.6	3.700 g
8. 4.62	Normal	3.75	3.05	2.7	2.6	
3. 6.62	0,3 ml Pentosan 4 - 5 000 nach 1/2 Std. Fl.	2.9	2.65	2.4	2.3	
7. 6.62	Normal	3.6	3.0	2.7	2.55	
11. 6.62	0,3 ml Pentosan 4 - 5 000 nach 2 Std. Fl.	2.85	2.6	2.4	2.35	
14. 6.62	Normal	3.8	3.1	2.85	2.7	
24. 6.62	0,3 ml Pentosan 4 - 5 000 nach 2 Std. Fl.	3.2	2.85	2.6	2.5	
12. 8.62	Normal	3.7	3.25	2.9	2.75	3.900 g
7.10.62	1,5 mg Marcumar nach 24 Std. Fl.	2.8	2.65	2.5	2.35	
21.10.62	1,5 mg Marcumar nach 6 Std. Fl.	3.75	3.1	2.85	2.65	
28.10.62	1,5 mg Marcumar nach 12 Std. Fl.	3.3	2.9	2.75	2.5	
21. 6.63	Normal	3.7	3.25	3.0	2.85	

(Fortsetzung)

Datum:	Versuchsbed.	Fluoreszeinausscheidung nach				Bemerkungen:
		5'	10'	15'	20'	
1. 7.63	Normal	3.75	3.3	3.0	2.8	
18. 7.63	Cumarin 5 ml Ges.L. nach 6 Std. Fl.	3.4	3.15	2.8	2.7	
24. 7.63	Cumarin 5 ml Ges.L. nach 12 Std. Fl.	3.65	3.2	2.85	2.65	
30. 7.63	Cumarin 5 ml Ges.L. nach 24 Std. Fl.	3.55	3.15	2.85	2.7	
4. 8.63	Cumarin 5 ml Ges.L. nach 6 Std. Fl.	3.7	3.25	2.8	2.65	
8. 8.63	Normal	3.5	3.2	2.85	2.6	

Versuchs-Protokoll
Tier Nr. 408

Datum:	Versuchsbed.	Fluoreszeinausscheidung nach				Bemerkungen:
		5'	10'	15'	20'	
1. 4.62	Normal	3.75	3.0	2.75	2.6	3.200 g
15. 4.62	Normal	3.6	3.0	2.7	2.55	
3. 6.62	0,5 ccm Thrombocid; nach 1/2 Std.Fl.	2.80	2.50	2.35	2.25	3.150 g
7. 6.62	Normal	3.7	3.15	2.75	2.6	
11. 6.62	0,5 ccm Thrombocid; nach 2 Std. Fl.	2.80	2.65	2.45	2.3	3.200 g
14. 6.62	Normal	3.7	3.15	2.8	2.65	
24. 6.62	0,5 ccm Thrombocid; nach 12 Std.Fl.	3.65	3.25	2.85	2.65	
14. 7.62	0,5 ccm Thrombocid + EACS; nach 1/2 Std.Fl.	3.25	2.8	2.65	2.50	
11. 8.62	Normal	3.65	3.2	2.85	2.65	
26. 8.62	0,5 ccm Thrombocid + Trasylol; nach 1/2 Std.Fl.	3.35	2.90	2.65	2.55	
7.10.62	1,5 mg Marcumar; nach 24 Std. Fl.	2.9	2.7	2.5	2.4	3.100 g
21.10.62	1,5 mg Marcumar; nach 6 Std. Fl.	3.6	3.05	2.8	2.6	
28.10.62	1,5 mg Marcumar; nach 12 Std. Fl.	3.5	3.1	2.85	2.65	3.150 g

Versuchs-Protokoll
Tier Nr. 409

Datum:	Versuchsbed.	Fluoreszeinausscheidung nach				Bemerkungen:
		5'	10'	15'	20'	
1. 4.62	Normal	3.85	3.2	2.9	2.6	3.500 g
15. 4.62	Normal	3.8	3.2	2.85	2.55	
3. 6.62	1 ml Pentosan 1500 = 0,4 ml SP-54 nach 1/2 Std.Fl.	2.8	2.7	2.5	2.35	
7. 6.62	Normal	3.75	3.1	2.8	2.6	
11. 6.62	1 ml Pentosan 1500 = 0,4 ml SP-54 nach 2 Std.Fl.	2.85	2.75	2.5	2.4	
14. 6.62	Normal	3.65	3.0	2.75	2.6	
14. 7.62	1 ml Pentosan 1500 = 0,4 ml SP-54 + EACS nach 1/2 Std.Fl.	3.25	2.8	2.65	2.55	
11. 8.62	Normal	3.8	3.4	3.0	2.7	3.750 g
18. 8.62	1 ml Pentosan 1500 = 0,4 ml SP-54 nach 12 Std.Fl.	3.65	3.2	2.9	2.7	
25. 8.62	1 ml Pentosan 1500 = 0,4 ml SP-54 + Trasylol 5000 E nach 1/2 Std.Fl.	3.3	2.85	2.75	2.55	

Versuchs-Protokoll
Tier Nr. 410

Datum:	Versuchsbed.	Fluoreszeinausscheidung nach				Bemerkungen:
		5'	10'	15'	20'	
1. 4.62	Normal	3.8	3.25	2.75	2.6	3.300 g
8. 4.62	Normal	3.75	3.15	2.8	2.6	
4. 6.62	0,5 ml Thrombocid nach 1/2 Std. Fl.	2.75	2.5	2.4	2.25	
7. 6.62	Normal	3.7	3.05	2.85	2.65	
10. 6.62	0,5 ml Thrombocid nach 2 Std. Fl.	2.8	2.75	2.5	2.45	
13. 6.62	Normal	3.65	3.1	2.8	2.65	
21. 6.62	0,5 ml Thrombocid nach 12 Std. Fl.	3.7	3.25	2.9	2.7	
30. 6.62	0,5 ml Thrombocid. nach 6 Std. Fl.	2.8	2.7	2.6	2.4	
14. 7.62	0,5 ml Thrombocid + 3 ml EACS nach 2 Std. Fl.	3.35	2.80	2.65	2.4	
12. 8.62	Normal	3.6	3.2	2.8	2.65	3.500 g
26. 8.62	0,5 ml Thrombocid + 5 000 E Trasylol nach 2 Std. Fl.	3.35	2.85	2.65	2.5	

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Matis für das mir im Einvernehmen mit dem Herrn Direktor der Chirurgischen Universitäts-Klinik, Hofrat Prof. Dr. Dick, überlassene Thema zu danken.

Des weiteren möchte ich den Herren Prof. Hager und Matis für methodische Hinweise danken, letzterem auch für die Betreuung bei den Untersuchungen und Anregungen bei Diskussion der vorgelegten Befunde.

Lebenslauf

Als Sohn des Professor Dr. Otto Konold wurde ich, Peter Konold, am 13.6.1936 in Danzig geboren.

Ab 1942 Besuch der Volksschule in Bromberg, ab 1948 des Hellenstein-Gymnasiums in Heidenheim/Brenz, ab 1950 des Schickhardt-Gymnasiums in Stuttgart.

Hier bestand ich im Frühjahr 1957 das Abitur.

Beginn des Medizinstudiums im SS. 1957 an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen.

Die ärztliche Vorprüfung bestand ich im WS. 1959/60 daselbst.

Vom SS. 1960 bis SS. 1961 war ich an der Universität Hamburg immatrikuliert und kehrte im WS. 1961 nach Tübingen zurück. Ende 1961 begann ich mit den Arbeiten an meiner Dissertation.

Im Juni 1963 bestand ich an der Universität Tübingen die ärztliche Prüfung.

Von August bis Oktober 1963 war ich als Volontär auf der chirurgischen und orthopädischen Abteilung des 5th General Hospital in Bad Cannstatt, von November 1963 bis Februar 1964 als Medizinalassistent an der Städtischen Hautklinik Bad Cannstatt, und vom Februar 1964 bis Juli 1964 als Medizinalassistent an der Medizinischen Universitäts-Klinik in Tübingen tätig.

Im März 1964 legte ich mit Erfolg das Education Council for Foreign Medical Graduates (ECFMG)-Examen ab.

Von September 1964 bis Februar 1965 war ich als Medizinalassistent in der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Heidenheim tätig. Seit dem 1.3.1965 habe ich eine Medizinalassistenten-Stelle an der Landesfrauenklinik und Hebammenlehranstalt in Stuttgart. Ende Juni werde ich im Rahmen des Read-Programmes für ein Jahr nach den USA gehen.